

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N°

THÈSE

Année 1900

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 5 Décembre 1900

Par M. Maurice NEVEU-LEMAIRE

LICENCIÉ ES-SCIENCES ; LICENCIÉ EN DROIT
PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
SECRÉTAIRE DE LA SOCIÉTÉ ZOOLOGIQUE DE FRANCE
DIPLOMÉ DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE TROPICALE DE LIVERPOOL

Né à Montbéliard, le 24 Septembre 1872

LES HÉMATOZOAIRES

DU

PALUDISME

Historique — Connaissances actuelles
Application des découvertes récentes
à la prophylaxie du paludisme

Avec 3 planches et 19 figures dans le texte

Président : M. BLANCHARD, Professeur.

Juges { M. FOURNIER, Professeur.
M. GAUCHER, Professeur agrégé.
M. GILLES DE LA TOURETTE, Professeur agrégé.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1901

103

LES HÉMATOZOAIRES

DU

PALUDISME

UNIVERSITÉ DE PARIS. FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.
Professeurs MM.

Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHEL.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	} HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....	
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.....	BERGER.
Thérapeutique et matière médicale.....	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	N...
Clinique médicale.....	} CHANTEMESSE. JACCOUD. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies syphilitiques.....	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies nerveuses	DEBOVE.
Clinique chirurgicale	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique	FOURNIER.
Clinique des voies urinaires.....	JOFFROY.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
	} DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX. TERRIER. PANAS.
	GUYON.
	PINARD.
	BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIERY.
ANDRÉ.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (André).	GILLES de la TOURETTE.	MÉNÉTRIER.	VARNIER.
BROCA (Aug.).	HARTMANN.	MÉRY.	WALLICH.
CHARRIN.	LANGLOIS	ROGER.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LAUNOIS	SEBILEAU.	WIDAL.
DELBET.	LEGUEU.	TEISSIER.	WURTZ.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Le Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'école a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N^o

THÈSE

Année 1900

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 5 Décembre 1900

Par M. Maurice NEVEU-LEMAIRE

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES ; LICENCIÉ EN DROIT
PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
SECRÉTAIRE DE LA SOCIÉTÉ ZOOLOGIQUE DE FRANCE
DIPLOMÉ DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE TROPICALE DE LIVERPOOL

Né à Montbéliard, le 24 Septembre 1872

LES HÉMATOZOAIRES

DU

PALUDISME

Historique — Connaissances actuelles
Application des découvertes récentes
à la prophylaxie du paludisme

Avec 3 planches et 19 figures dans le texte

Président : M. BLANCHARD, Professeur.

Juges { M. FOURNIER, Professeur.
M. GAUCHER, Professeur agrégé.
M. GILLES DE LA TOURETTE, Professeur agrégé.



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1901



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE D^r RAPHAEL BLANCHARD

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES DES HOPITAUX

LES HÉMATOZOAIRES

DU PALUDISME

INTRODUCTION

« Le règne des Bactéries a atteint son apogée, celui des Protozoaires commence, » me disait PATRICK MANSON, lors de mon dernier voyage à Londres. En effet, depuis les découvertes de PASTEUR, les Bactéries ont été l'objet de recherches incessantes et ont donné lieu à des travaux considérables, tandis que l'étude des Protozoaires était complètement délaissée par les médecins. L'Hématozoaire du paludisme, découvert par LAVERAN, était le seul Protozoaire pathogène connu. Dans ces dernières années, l'étude de ces organismes a fait de grands progrès, non seulement en médecine humaine, mais aussi en médecine vétérinaire. Qu'il me suffise de citer, en pathologie animale, le surra ou nagana et la dourine, maladies des Chevaux, peut-être identiques, et causées par un *Trypanosome*, la fièvre du Texas ou hémoglobinurie du Bœuf, produite par le *Piroplasma bigeminum*, etc.; en pathologie humaine, le paludisme, causé par différentes espèces d'*Hématozoaires*, la

dysenterie des pays chauds et les abcès du foie, affections dans lesquelles l'*Amœba coli* joue peut-être un rôle important, les différentes coccidioses humaines, qui ont récemment fait l'objet d'une étude d'ensemble du professeur BLANCHARD (13) et qui sont dues à des Coccidies vraies : *Caryophagus hominis*, *Eimeria hominis*, *Psorospermium cuniculi*, *Coccidium hominis*, soit à des Coccidioïdes : *Coccidioïdes immitis*. On a récemment attribué la leucémie à des Protozoaires vivant en parasites dans les leucocytes, et le goître à des parasites analogues des hématies. Enfin les recherches qui se poursuivent actuellement avec la plus grande activité, surtout à l'étranger, démontreront probablement le rôle de nouveaux Protozoaires parasites dans certaines maladies tropicales telles que la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique, le kala-azar et le bérubéri (34).

L'avenir justifiera sans doute l'opinion de MANSON, mais elle me semble déjà fondée sur une base solide, si l'on considère la rapidité avec laquelle se sont succédé les dernières découvertes sur les Hématozoaires du paludisme.

Cette question, tout à fait à l'ordre du jour, préoccupe à juste titre les savants et les médecins de tous les pays (1). Malheureusement l'ensemble des connaissances acquises ces dernières années sur cet intéressant sujet figure à peine dans quelques ouvrages classiques. On y trouvera bien développées l'étude clinique de la maladie, les différentes formes qu'elle peut revêtir, les complications qu'elle présente; mais dans le chapitre, toujours très court, réservé à la parasitologie, l'évolution des Hématozoaires y est à peine indi-

(1) L'Académie de médecine a nommé, au mois de mai dernier, une commission spéciale pour l'étude du paludisme. Cette commission est composée de MM. BLANCHARD, KELSCH, LAVERAN, BAILLIET et VALLIN.

quée et l'on se contente généralement de décrire les quatre formes classiques : corps sphériques, corps flagellés, corps en croissant, corps en rosace, sans donner aucune explication sur le rôle de chacune et surtout sans insister sur la différenciation spécifique des divers parasites universellement reconnue aujourd'hui. Dans le chapitre consacré à l'étiologie, on discute encore sur les différentes théories anciennes et les découvertes qui viennent de transformer la question sont à peine mentionnées; cependant, les théories sont remplacées par des faits certains et acquis à la science. Ces lacunes ne peuvent s'expliquer que par la rapidité avec laquelle se sont développées toutes nos connaissances sur ce sujet.

Les considérations précédentes m'ont déterminé à faire ce travail. Ayant étudié pendant plusieurs mois à l'École de médecine tropicale de Liverpool, j'ai observé un grand nombre de parasites vivants ou fixés et j'ai examiné toutes les préparations du major RONALD ROSS, qui les a mises, avec la plus grande complaisance, à ma disposition. J'ai trouvé depuis, à l'Université de Rome, dans le laboratoire du professeur GRASSI, le même accueil bienveillant et là, je me suis occupé surtout de l'étiologie du paludisme et du rôle des Moustiques.

J'ai pu ainsi me faire une opinion personnelle qui guidera cette étude, exposé des connaissances actuelles sur les Hématozoaires du paludisme. J'espère que mon travail sera de quelque utilité non seulement à ceux qui s'intéressent particulièrement à la parasitologie, mais aussi aux nombreux étudiants, qui n'ont pas le loisir de lire les publications originales, écrites dans les langues les plus diverses et qui cependant désireraient connaître les découvertes les plus ré-

centes faites sur ce point important de pathologie générale.

Laissant de côté la partie clinique de la question, je m'occuperai exclusivement des parasites du paludisme, sans craindre toutefois de faire quelques incursions dans le domaine de la parasitologie comparée, à propos des Hématozoaires voisins de ceux de l'Homme, qui vivent dans le sang des autres Vertébrés.

La première partie sera consacrée à l'histoire, la seconde à l'exposé des connaissances actuelles, et la troisième à l'application des découvertes récentes à la prophylaxie du paludisme.

Qu'il me soit permis tout d'abord de témoigner toute ma reconnaissance à M. le professeur BLANCHARD, qui n'a cessé de me prodiguer ses conseils et m'a permis de mener à bien ce travail, que je suis heureux de lui dédier aujourd'hui en témoignage de ma respectueuse affection.

Je tiens aussi à remercier de leur accueil sympathique mes maîtres de la « Liverpool School of Tropical Medicine », professor RUBERT BOYCE, D^r H. E. ANNETT et major RONALD ROSS, aux intéressantes leçons duquel je dois la plus grande partie de mes connaissances sur ce sujet.

Je remercie également le professeur GRASSI, qui a mis gracieusement son laboratoire à ma disposition, pendant mon séjour à Rome, m'a procuré tous les matériaux qui m'étaient nécessaires et m'a constamment aidé de ses savants conseils.

M. le professeur BLANCHARD et M. le D^r J. GUIART ont bien voulu mettre à ma disposition un certain nombre de figures, je tiens à les remercier de cette nouvelle marque de sympathie.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Depuis l'antiquité jusqu'à la découverte de Laveran

IDÉES DES ANCIENS SUR L'AGENT DU PALUDISME

Depuis la plus haute antiquité, on a pensé que des micro-organismes, soit animaux, soit végétaux, pouvaient être la cause des fièvres paludéennes. Dès 118 avant J.-C., VARRON (1) écrivait : « Advertendum etiam si qua erunt loca palustria et propter easdem causas, et quod arescunt, crescunt animalia quædam minuta, quæ non possunt oculi consequi, et per aera intus in corpus per os, ac nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos. » VITRUVÉ, COLUMELLE, PAL-LADIUS admettaient aussi que de très-petits Insectes, transportés par l'air jusque dans l'organisme, y déterminaient la fièvre. La théorie parasitaire du paludisme est donc très-ancienne.

OPINIONS DIVERSES JUSQU'A L'APPARITION DE LA THÉORIE BACTÉRIENNE

On invoqua ensuite pendant longtemps les causes les plus variées et c'est seulement au xvii^e siècle que les anciennes

(1) VARRON, *De re rustica*, lib. I, cap. 12.

idées reparurent. A cette époque, MORTON pensait que l'air des localités marécageuses était chargé de petites particules nuisibles, qui causaient l'infection palustre, surtout en automne, où la fraîcheur des matinées et des soirées servait de cause adjuvante. En 1716, LANCISI, RASORI et de nombreux autres observateurs admettaient cette opinion. Pour LANCISI, des animalcules provenant de la décomposition et de la putréfaction des matières végétales accumulées au voisinage des marais pouvaient déterminer la fièvre après avoir été inhalés et s'être développés et multipliés dans le sang. Cette idée fut généralement admise, surtout en Italie, et l'opinion publique la consacra au point que l'on décrivit ces animalcules supposés sous le nom de *Serafici*. Dès cette époque, RASORI avait presque pressenti les découvertes modernes, comme le montrent les paroles suivantes rapportées par BASSI (1). « Depuis plusieurs années, j'ai maintenu l'opinion que les fièvres intermittentes sont produites par des parasites qui renouvellent l'accès par l'acte de leur reproduction, qui a lieu plus ou moins rapidement, suivant la variété de leur espèce. » Ces quelques mots peuvent s'appliquer exactement aux Hématozoaires actuellement connus.

Quelques années plus tard, ces organismes supposés firent place à d'autres mieux spécifiés. C'est ainsi que VIREY accuse certains Infusoires et que BODIN incrimine une plante vivant dans les marécages, la Flouve des marais ou *Chara vulgaris*, qui répandrait dans l'atmosphère des principes volatiles nuisibles, capables de produire l'infection palustre. J.-K. MITCHELL (de Philadelphie) supposa, en 1849, que la maladie était due aux spores très nombreuses que l'on rencontrait dans les pays marécageux, et son opinion fut reprise en 1856 par MCHRY, puis en 1863 par W.-A. HAMMOND, qui contracta lui-

(1) BASSI, *Discorsi sulla Natura e Cura della Pellaagra*, etc., Milano, 1846.

même la fièvre intermittente après avoir inspecté des fourrages avariés. En 1864, LEMAIRE, étudiant les gaz et les vapeurs atmosphériques recueillis à la surface des marais de Sologne, pays où le paludisme était endémique, remarqua que l'air de ces localités était beaucoup plus riche en micro-organismes que celui des localités voisines et saines. Il admit alors que la présence de la fièvre paludéenne était étroitement liée à celle de ces organismes inférieurs. L'année suivante, MASSY de Ceylan, signala, pendant l'épidémie de fièvres palustres de Jaffna, un nombre considérable de micro-organismes végétaux dans l'air et trouva des spores de Mucédinées dans l'air, l'eau, les crachats et l'urine de presque tous les individus atteints de paludisme.

En 1866, BOUCHARDAT pensait que les principes toxiques produits par la faune microscopique des marais pouvaient, après avoir été respirés, produire l'infection. A peu près à la même époque, SALISBURY (1) trouvait dans les crachats, l'urine et la sueur des paludiques, de petites cellules végétales appartenant à un micro-organisme de la famille des Palmellacées, qu'il supposa causer la maladie. Voici comment il décrivit ces Algues auxquelles il donna le nom de *Gemiasma* : « Plantes ayant l'apparence de cellules consistant chacune en une paroi extérieure mince contenant un noyau rempli de petites spores soit simples, soit agrégées, se multipliant par dédoublement ou segmentation de la face externe d'une membrane mère et provenant de spores. Couleurs variées : rouges, vertes, jaunes, blanches, plombées, etc. Il y a plusieurs espèces qui semblent agir comme un poison malarial. Les plantes rouge brique et plombées se trouvent principalement dans les sols riches en calcaire, pendant que les variétés jaune verdâtre et blanches se rencontrent plus souvent dans

(1) SALISBURY (J.-H.), *American Journ. of the med. Sc.*, january 1866.

les terrains dépourvus de calcaire. » SALISBURY rencontra ces spores répandues surtout dans les couches inférieures de l'atmosphère et sur le sol. Il fit même quelques expériences et parvint à transmettre la fièvre à des individus qu'il avait mis en contact avec ce sol impur. Ses observations excitèrent alors considérablement l'attention, mais à côté de ses nombreux partisans, SALISBURY trouva aussi des contradicteurs et en 1868, WOOD et LEIDY, de Philadelphie, s'élevèrent à juste titre contre cette théorie. WOOD montra que les Palmelles étaient des plantes riches en chlorophylle, incapables de vivre dans le sang, qu'elles se trouvaient en grand nombre dans les localités salubres et qu'elles vivaient très bien dans une solution de sulfate de quinine.

On nomma plustard, en 1872, au Congrès médical de Lyon, une commission composée de COLRAT, MAGNIN et FOCHIER et chargée de rechercher les Algues décrites par SALISBURY. Cette commission identifia ces organismes au *Chlorococcum coccoma* ou *Palmella coccoma*, mais conclut, après plusieurs expériences, que ces végétaux étaient incapables de produire le paludisme. Enfin QUINQUAUD, après avoir absorbé lui-même et fait absorber à d'autres personnes des Palmelles, ne réussit jamais à provoquer la fièvre.

Une observation digne d'être mentionnée est celle de BINZ en 1867. Ayant démontré que la quinine était un violent poison du protoplasma, et frappé de l'efficacité de ce médicament dans les fièvres paludéennes, il pensa à la possibilité de l'existence d'organismes inférieurs chez les individus atteints de cette affection. A peu près à la même époque, HALLIER pense que le parasite du paludisme est un organisme placé tantôt dans le règne végétal, tantôt dans le règne animal, qui pullule dans l'enduit des égouts et appartient à une espèce voisine des Oscillariées.

Pendant les dix années qui suivirent, époque des grandes

découvertes bactériologiques sous l'impulsion des idées de PASTEUR, un grand nombre de formes variées de végétaux inférieurs, principalement d'Algues, furent regardées comme la cause du paludisme. BALESTRA (1) décrit la *Cladophora*, qu'il avait trouvée d'une façon constante dans les Marais Pontins : « Cette Algue surnage à la surface de l'eau; elle est irisée si elle est jeune, et reproduit l'apparence de taches d'huile. C'est seulement quand elle se trouve au contact de l'air, exposée aux rayons solaires, en présence de végétaux en décomposition, qu'elle se développe rapidement en laissant dégager de petites bulles gazeuses. » SELMI pense également que ce sont des Algues de nature indéterminée qui produisent le paludisme et CORRE constate la présence de Palmelles et d'Oscillariées dans les régions insalubres du Sénégal. En 1878, EKLUND décrit un champignon recueilli dans les endroits où la fièvre est endémique et lui donne le nom de *Lymnophysalis hyalina*. STAFFORT et BARTLET décrivent l'*Hydrogastum granulatum*, LANZI et TERRIGI, la *Monicilia penicillata*.

THÉORIE BACTÉRIENNE

LANZI et TERRIGI poursuivent leurs recherches et avec GRIFFINI, ils font des expériences sur les animaux. Après leur avoir injecté de l'eau des marais malsains, ils constatent chez eux des accidents ressemblant à ceux du paludisme. Ils trouvent même dans la rate et le foie de ces animaux du pigment analogue à celui que l'on rencontre chez les individus morts de fièvre palustre, et en cultivant ces particules pigmentées, ils obtiennent une Bactérie : *Bacterium brunneum*. La théorie bactérienne du paludisme a fait son apparition, mais elle ne prend toute son extension qu'en 1879, époque à laquelle KLEBS et TOMMASI-CRUDELI (2) décrivent le *Bacillus malarie*.

(1) BALESTRA, *Congrès méd. de Florence*, 1869, et *Acad. des sc.*, 18 juillet 1870.

(2) KLEBS et TOMMASI-CRUDELI, *Studien über die Ursache des Wechsel-*

Ce Microbe se présente dans le sol sous l'aspect de spores ovales, mobiles, qui, dans les milieux de culture, gélatine, albumine, urine et autres liquides de l'organisme, se développent sous forme de filaments allongés, se segmentant bientôt transversalement et contenant de nouvelles spores. Ce Bacille, inoculé aux animaux, provoque une sorte de paludisme et on le retrouve dans le corps des animaux soumis à l'expérience, qui présentent également une rate tuméfiée. Les découvertes de KLEBS et de TOMMASI-CRUDELI furent acceptées avec enthousiasme et confirmées par les travaux de nombreux observateurs, spécialement par ceux de CUBONI et MARCHIAFAVA, CECI, VALENTI, FERRARESI, PICCIRILLI, SCIAMMANA et PERRONCITO. Plusieurs de ces auteurs trouvèrent les spores de ce soi-disant Bacille spécifique dans le sang et dans la rate des paludiques et réussirent à les cultiver. Cette découverte fit à son époque une impression telle que, malgré l'impuissance de certains observateurs à voir la relation qui existait entre ce Bacille et les fièvres palustres, les conclusions de KLEBS et CRUDELI furent acceptées jusqu'en 1882 et considérées comme définitivement établies. A partir de cette époque, le travail de SCHIAVUZZI, qui prétend avoir obtenu des cultures pures de *Bacillus malarie* et avoir reproduit chez le Lapin le paludisme expérimental, est le dernier qui fût favorable à cette opinion. Dès lors, tous les expérimentateurs essayèrent en vain de contrôler ces faits et n'arrivèrent qu'à des résultats négatifs. Néanmoins la vogue dont jouissait encore cette théorie à l'époque de la découverte de LAVERAN explique le mauvais accueil qui lui fut fait.

fiebers und über die Natur der Malaria. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, XI, 311, 1^{er} juillet 1879, et *Reale Accademia dei Lincei*, juin 1879.

CHAPITRE II

Depuis la découverte de Laveran jusqu'à l'époque actuelle

DÉCOUVERTE DE L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

C'est le 6 novembre 1880 que LAVERAN, médecin militaire à Constantine, découvrit l'Hématozoaire qui porte aujourd'hui son nom et le 23 novembre de la même année qu'il annonça le résultat de ses recherches, dans une note préliminaire, à l'Académie de médecine. Comme il arrive souvent dans les découvertes scientifiques, ces organismes avaient déjà été vus, sans qu'on soupçonnât leur nature parasitaire. Dès 1847, MECKEL (1) avait trouvé à l'autopsie d'un malade mort de fièvre intermittente, non seulement du pigment dans le sang, mais encore de petites masses protoplasmiques rondes, ovales et allongées qui devaient être sans aucun doute des Hématozoaires. En 1849, VIRCHOW (2) décrivit également ces organismes, sans se douter qu'il était en présence de l'agent pathogène du paludisme. C'est donc bien à LAVERAN que revient tout l'honneur de cette découverte.

« En 1878, dit-il, ayant eu l'occasion de faire à Bône plusieurs autopsies de sujets qui avaient succombé à des accidents pernicioeux, je fus frappé de ce fait que la mélanémie était une altération très spéciale, très caractéristique du palu-

(1) MECKEL, *Zeitschrift für Psychiatrie*, p. 198, 1847.

(2) VIRCHOW, *Virchow's Archiv*, II, p. 587, 1849.

disme. En étudiant dans le sang frais des malades atteints de fièvre palustre les éléments pigmentés, je remarquai qu'à côté des leucocytes mélanifères, on trouvait des éléments de forme assez régulière (corps sphériques et corps en croissant) bien différents des leucocytes ; le 6 novembre 1880, je constatai, à Constantine, dans le sang d'un malade, l'existence de corps sphériques pigmentés, de corps en croissant et de flagelles très mobiles ; dès lors, je n'eus plus de doutes sur la nature animée des éléments qui, depuis quelque temps, avaient attiré mon attention et je décrivis les trois formes principales sous lesquelles se présente l'Hématozoaire du paludisme : corps amiboïdes, corps en croissant, flagelles. J'avais proposé d'abord le nom d'*Oscillaria malarie* pour désigner le nouveau parasite ; ce nom prêtant à une confusion fâcheuse avec les Oscillariées, je l'ai abandonné pour la dénomination d'*Hématozoaire du paludisme* qui avait l'avantage d'indiquer la nature du parasite, sans lui assigner une place déterminée parmi les Microzoaires, ce qui paraissait difficile. »

Décrivons dès maintenant les trois formes découvertes tout d'abord par LAYERAN : *corps amiboïdes* ou *sphériques*, *corps en croissant*, *corps flagellés*.

1° La première forme se présente comme un petit corps transparent de 1 à 15 μ . de diamètre. Les plus petits, accolés au globule, sont toujours dépourvus de pigment (fig. 1, A). Les plus gros, généralement libres dans le sang, renferment de petits grains pigmentaires plus ou moins mobiles à l'intérieur de la masse protoplasmique (fig. 1, B). Ce sont les corps amiboïdes ou sphériques. Cette forme est de beaucoup la plus fréquente dans le sang des paludiques.

2° La seconde forme est tout à fait caractéristique ; c'est une petite masse transparente, à contours bien nets, ayant la forme d'un croissant, avec quelques grains de pigment répandus tantôt au centre, tantôt en forme d'anneau, tantôt

dans toute la masse de l'organisme. Ces corps en croissant ont de 8 à 9 μ de long sur environ 2 μ de large à la partie moyenne (fig. 1, D).

3° La troisième forme ressemble à un corps sphérique d'où partiraient quelques filaments très grêles, un peu renflés à leur extrémité libre et doués de mouvements très actifs capables de déplacer dans le plasma les globules rouges les plus rapprochés (fig. 1, C). Ces flagelles ou flagella se détachent au bout d'un certain temps et s'agitent libres dans le sang. Les corps flagellés sont plus rares que les corps sphériques; on les rencontre rarement dans le sang qui vient d'être retiré des vaisseaux, mais seulement dans celui qui a été recueilli depuis quelque temps. Ce temps varie de cinq à vingt minutes. Considérés d'abord comme représentant une phase de dégénérescence du parasite, les flagella furent regardés ensuite comme une forme destinée à servir à la dissémination de l'Hématozoaire dans le monde extérieur. Aujourd'hui, tout le monde est d'accord sur leur véritable rôle que nous étudierons plus loin.

Les corps sphériques se multiplient par segmentation; ils présentent alors sur leurs bords une dentelure régulière, puis des rayons allant de la périphérie au centre où se réunit le pigment. Le nombre des segments varie de six à vingt, qui se séparent bientôt pour donner de petits corps sphériques libres. Avant leur séparation, ces corps segmentés, qui représentent la quatrième forme du parasite décrite par LAVERAN, rappellent assez bien l'aspect d'une rosace ou d'une marguerite, d'où le nom de *corps en rosace* ou *en marguerite* que leur ont donné certains auteurs (fig. 1, E).

Les observations de LAVERAN furent d'abord confirmées par RICHARD, également médecin de l'armée à Philippeville, en Algérie. Cet auteur décrivit la forme jeune et non pigmentée du parasite, affirmant que celui-ci était intraglobu-

laire et non simplement accolé au globule. Malgré cette

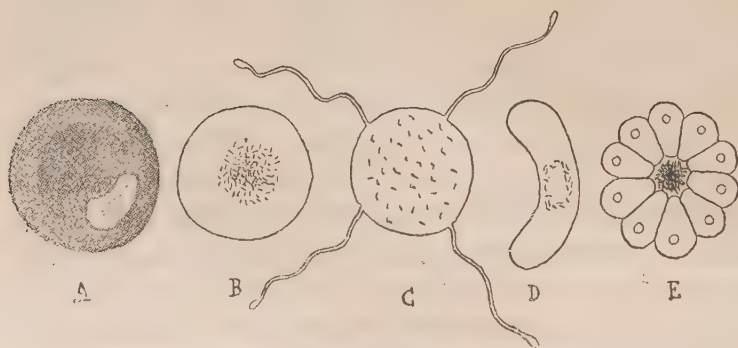


Fig. 1. — Formes de l'Hématozoaire décrites par Laveran. *A* et *B*, corps amiboïde et sphérique; *C*, corps flagellé; *D*, corps en croissant; *E*, corps en rosace ou en marguerite.

confirmation, la découverte de LAVERAN, loin de faire sensation, resta longtemps méconnue et le Bacille de KLEBS et TOMMASI-CRUDELI attira beaucoup plus l'attention des savants que le nouvel Hématozoaire.

L'HÉMATOZOAIRE EST D'ABORD CONFONDU AVEC LES GLOBULES
DU SANG ALTÉRÉS

Les premiers auteurs qui essayèrent de retrouver le parasite, en particulier MARCHIAFAVA et CELLI, pensaient qu'il s'agissait simplement de globules du sang en voie de dégénérescence. En 1884, MARCHIAFAVA écrivait à LAVERAN : « Pour nous, les seuls éléments pouvant être soupçonnés d'être des parasites sont des corpuscules privés de pigment, analogues à des Microcoques, qui se trouvent souvent en grand nombre dans les globules rouges et qui sont seulement visibles sur les préparations de sang desséché et coloré par le bleu de méthylène. Nous croyons que les formes pigmentées que vous avez décrites ne sont autres que des globules rouges dégénérés et pigmentés. »

LAVERAN réfuta cette objection, après avoir étudié d'une façon très approfondie les transformations que peuvent subir les globules sous différentes influences : l'air produit non seulement la coagulation du sang, mais donne aux hématies un aspect crénelé (fig. 2, c) ; la dessiccation lente agglomère les hématies qui forment un amas compact, où il est impossible de retrouver le contour des globules ; la dessiccation rapide, au contraire, conserve aux hématies leur forme, mais il n'est pas rare de voir se produire dans leur intérieur de petites vacuoles (fig. 2, a, b, c) prises bien souvent pour des formes du parasite. La chaleur, à une température au-dessus de 56° ou 57° altère profondément les globules ; son action a été bien étudiée par Max SCHULTZE et RANVIER. On voit apparaître sur le bord des hématies de petites boules sarcodiques qui deviennent de plus en plus saillantes et qui, refoulées par d'autres semblables, finissent par former des prolongements animés de mouvement oscillatoire (fig. 2, j, k). TALAMON a donné à ces altérations le nom de *déformations flagellaires*. On trouve aussi en liberté dans le sang, soit ces prolongements formés de granulations en chaînette, soit les granulations isolées (fig. 2, l). La chaleur, agissant sur une préparation

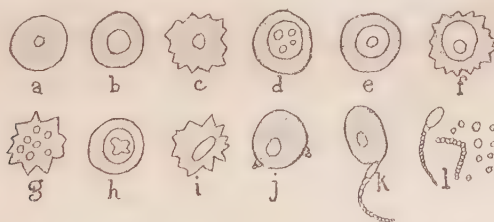


Fig. 2. — Différentes déformations des globules rouges (d'après LAVERAN et BLANCHARD). a—i, sang normal desséché ; a, b, c, hématies avec lacune centrale ; c, hématie crénelée ; d, e, f, h, hématies avec lacune centrale, au milieu de la lacune, débris de l'hématie ; g, hématie avec plusieurs petites lacunes ; i, hématie déformée avec lacune centrale ; j, k, l, altération des hématies par la chaleur (57°).

préalablement desséchée, est au contraire un excellent fixatif

des éléments figurés du sang. Sous l'action de l'eau et de la congélation, l'hémoglobine se dissout dans le sérum et les hématies deviennent de plus en plus pâles. La sueur produit le même effet, mais les hématies prennent en plus l'aspect crénelé signalé plus haut.

Toutes les altérations précédentes s'observent dans le sang provenant d'individus sains, mais sous l'influence de certaines maladies, du paludisme entre autres, les hématies peuvent subir d'autres modifications. Dans l'anémie grave, par exemple, les globules rouges sont peu nombreux, de coloration pâle et d'une vulnérabilité très grande ; de plus, sous l'action de la dessiccation, on voit apparaître des vacuoles dues, soit à la rétraction de l'hémoglobine, soit à une déchirure de l'hématie. HAYEM (1) a fort bien étudié cette question et rattache aux quatre types suivants les déformations globulaires :

1° Certains globules rouges volumineux peuvent changer de forme sur place (contractilité amiboïde).

2° Certains globules rouges montrent des prolongements en doigt de gant immobiles ou mobiles ; ces mouvements sont le plus souvent de simples oscillations ; parfois il se produit un prolongement tentaculaire très délié.

3° Les globules nains en suspension dans le plasma ont un mouvement oscillatoire.

4° On trouve des éléments ayant la forme de bâtonnets noueux, étroits, et de longueur variable qui se déplacent dans la préparation (pseudo-parasites).

« Ces pseudo-parasites sont animés d'un mouvement d'oscillation continue autour de leur axe vertical et, de plus, de mouvements d'inflexion suivant leurs faces. Il résulte de ce double mouvement et de l'irrégularité de leur contour que chacun d'eux considéré individuellement change constamment de

(1) HAYEM, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, p. 119, 1890.

forme, particularité qui, à elle seule, suffirait pour distinguer ces corps mobiles des parasites avec lesquels on pourrait les confondre. Tel élément qui, à certain moment, a l'apparence d'un bâtonnet, prend tout à coup celle d'une petite masse arrondie portant une sorte de flagellum. D'autres fois, le bâtonnet simulant une Bactérie s'incurve pour prendre la forme d'un V ou d'un petit triangle. Dans d'autres cas encore l'élément prend l'aspect d'un Diplocoque. Quelle que soit leur forme, tous ces petits corps se déplacent activement dans la préparation. »

Mosso prétendait qu'en injectant du sang de Chien dans la cavité péritonéale d'un Oiseau, on observait quelques jours après l'injection des déformations des hématies du sang injecté ressemblant aux organismes décrits comme étant les parasites du paludisme. Mais tous les observateurs qui ont reproduit cette expérience, en particulier A. CATTANEO et MONTI, puis MARCHIAFAVA et CELLI, démontrèrent l'inexactitude de cette assertion.

Autant il est difficile pour des personnes qui n'ont jamais vu ou qui ont vu peu d'Hématozoaires de distinguer certaines formes de parasite des globules altérés, autant cela est simple pour ceux qui ont un peu d'expérience. Il est alors impossible de se tromper. Les vacuoles sont très distinctes, bien limitées et transparentes ; elles ne présentent ni mouvements amiboïdes, ni pigment, enfin elles ne se colorent pas. Les formes jeunes du parasite, les seules qui peuvent être prises pour des vacuoles, ont un contour moins bien défini, sont moins transparentes ; elles ont des mouvements amiboïdes et quand elles ont acquis une certaine taille, elles contiennent quelques grains de pigment ; enfin, elles prennent bien la coloration. Les autres déformations des hématies ne peuvent guère être confondues avec les parasites ; il n'en est pas de même des leucocytes, surtout quand ceux-ci sont mélanifères.

Ils ressemblent alors à des corps sphériques pigmentés, mais les leucocytes sont généralement plus grands, rarement tout à fait sphériques, ont un protoplasma plus granuleux et enfin un noyau de forme irrégulière que la coloration au bleu de méthylène met parfaitement en évidence.

CONFIRMATION DE LA DÉCOUVERTE DE LAVERAN ; L'HÉMATOZOAIRE
EST RETROUVÉ DANS TOUS LES PAYS PALUSTRES

En 1882, LAVERAN se rendit à Rome et retrouva des parasites identiques à ceux qu'il avait observés en Algérie, dans le sang des palustres de la campagne romaine. Il eut l'occasion de les montrer à MARCHIAFAVA, qui croyait encore à l'existence du *Bacillus malarix*, et parvint à convaincre les médecins italiens, qui retrouvèrent l'Hématozoaire chez leurs malades et publièrent dès lors une série de fructueuses observations sur ce sujet. LAVERAN observa aussi des malades ayant contracté le paludisme en Corse, à Rochefort, dans la Loire-Inférieure et dans le Morbihan et retrouva toujours son Hématozoaire. E. CALMETTE constata aussi son existence dans le sang de malades des environs de Quimper.

Depuis cette époque, tous ceux qui eurent l'occasion d'observer du sang de paludique reconnurent le parasite, pour lequel MARCHIAFAVA et CELLI proposèrent, en 1885, le nom de *Plasmodium malarix*.

Le *Plasmodium* fut retrouvé en Angleterre par CURNOW et CAYLEY ; en Allemagne et en Autriche par PLEHN, QUINCKE, PFEIFFER, E. GRAWITZ, G. BEIN, PALTAUF et KAHLER, JAKSCH, BAMBERGER, HOCHSINGER, MANNABERG et KERESZTZECHY GYULA ; en Russie par METSNIKOV, BARTOSHEVITSCH, DANILEVSKY, SAKHAROV, CHENZINSKY, ROMANOVSKI, KOROLKO, TITOV, OKINTSCHITZ et E. GAUTIER ; en Espagne par R. MARSHALL et G. THIN.

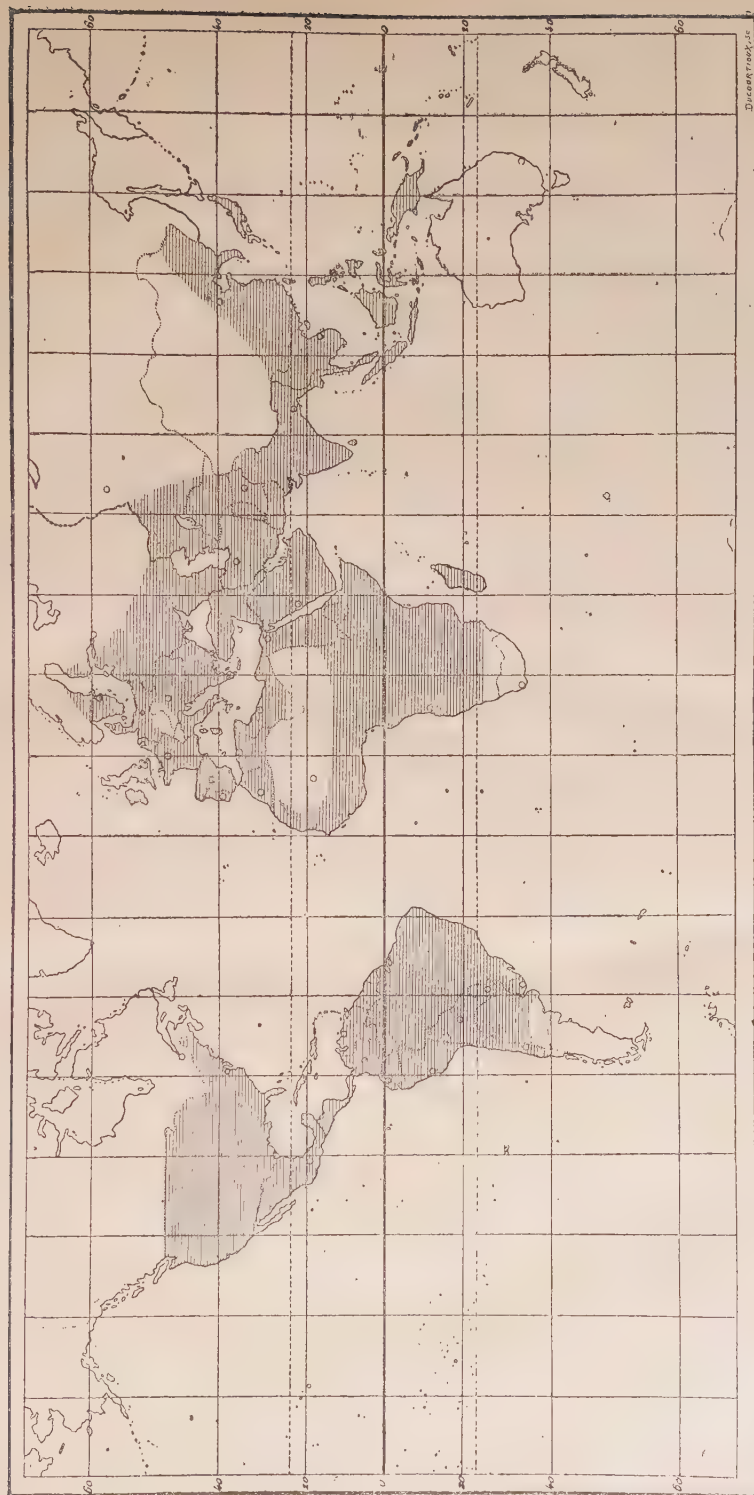


PLANCHE I. — Répartition géographique des Hématozoaires du paludisme.

VANDYKE CARTER, EVANS, A. CROMBIE, RONALD ROSS, PATRICK HEHIR et PATRICK MANSON le trouvèrent aux Indes; J.-M. ATKINSON à Hong-Kong; BILLET au Tonkin; GABRITCHEVSKY chez des soldats venant du Tonkin, et MATIGNON en Chine.

SOULIÉ, VINCENT et BOUZIAN le retrouvèrent à Alger; ARNAUD en Tunisie; KAUFMANN en Égypte; GRAWITZ sur la côte ouest d'Afrique; HANS ZIEMANN au Cameroun; AYRES-KOPTE à Loanda; L. VINCENT au Gabon; W. DUGGAN au Sierra-Leone; MARCHOUX au Sénégal et au Soudan; BOISSON et FERRIER chez les rapatriés de Madagascar; LAVERAN chez différents malades revenant du Sénégal, du Soudan, du Dahomey, de Madagascar et sur des préparations de sang desséché que lui avait envoyées de l'île Maurice le D^r ANDERSON.

Aux États-Unis, COUNCILMANN et ABBOTT, STERNBERG, W. OSLER JAMES, DOCK, HEWETSON, THAYER, BARKER, FRENCH, WOLDERT et WELCH confirmèrent les découvertes sur l'Hématozoaire et publièrent d'importants travaux. Le parasite fut également reconnu par M. A. MATIENZO au Mexique; AVILA ECHEVERRIA au Guatemala, ENRIQUE MORADO et THOMAS CORONADO à la Havane, DANIELS et OZZARD dans la Guyane anglaise, F. FAJARDO et MIRANDA AZEVEDO au Brésil, CANTON dans la République Argentine et SANTOS A. DOMINICI au Vénézuéla.

En Océanie, VAN DER SCHEER étudia le parasite à Batavia; PLEHN constata sa présence aux Indes hollandaises et A. LUNA à Manille (Pl. I).

De toutes ces observations il résulte :

1^o Que l'Hématozoaire existe chez tous les individus atteints de paludisme;

2^o Qu'on ne le rencontre jamais chez les individus qui en sont indemnes.

PLURALITÉ DES ESPÈCES D'HÉMATOZOAIRES DU PALUDISME

L'Hématozoaire du paludisme, sous ses différents aspects,

forme-t-il une seule espèce zoologique ou en comprend-il plusieurs? LAVERAN a toujours prétendu et persiste à croire qu'il s'agit d'une seule et même espèce, pensant que la forme de la fièvre tient plutôt aux dispositions individuelles qu'à une espèce différente de parasite. En France, son opinion est généralement admise. A l'étranger, au contraire, en Italie, en Angleterre, en Allemagne, en Autriche, aux États-Unis, les auteurs croient à la pluralité des espèces.

Dès 1885, GOLGI, de Pavie, étudiant spécialement le parasite de la fièvre quarte, est amené à penser que cette forme de fièvre est produite par une variété spéciale. Cet organisme, jeune, a l'aspect d'un petit corps hyalin situé à l'intérieur d'un globule. Bientôt apparaissent dans le parasite des grains de pigment formés aux dépens du globule rouge, qui est graduellement détruit. Au moment de la sporulation, le pigment se réunit au centre, le protoplasma se fragmente, prenant l'aspect d'une marguerite, puis les spores, au nombre de six à douze, sont mises en liberté dans le sang. GOLGI démontre donc une fois de plus que les corps en marguerite représentent bien une phase de développement du parasite. Il constate encore que les Hématozoaires de la fièvre quarte sont en grand nombre dans le sang et s'y développent simultanément, la durée du cycle évolutif étant de soixante-douze heures et la sporulation se produisant ainsi tous les quatre jours. Comparant l'évolution du parasite et les manifestations cliniques de la maladie, il démontre que l'accès de fièvre coïncide avec la sporulation d'un groupe de parasites; mais, pour que la réaction fébrile se produise, il est nécessaire qu'il se trouve dans le sang un nombre suffisant d'Hématozoaires. Un seul groupe de parasites produira donc un accès tous les quatre jours, et s'il existe plusieurs groupes évoluant séparément, l'accès se produira au moment de la sporulation de chacun d'eux. Ces observations, confirmées par

OSLER, de Philadelphie, permettent d'expliquer les fièvres doublées. GOLGI constate en outre qu'il existe une forme spéciale pour la fièvre tierce ; cette variété évolue en quarante-huit heures, mais on peut trouver dans le sang du même individu plusieurs groupes de ce parasite évoluant séparément. Il remarque aussi que les corps en croissant n'existent ni dans la fièvre quarte, ni dans la fièvre tierce, mais seulement dans les fièvres irrégulières. Ces différentes questions furent étudiées par un grand nombre d'observateurs en Italie, en Allemagne, en Autriche, en Russie et aux États-Unis, et tous arrivèrent aux mêmes conclusions.

En 1887, COUNCILMAN s'aperçoit que les corps en croissant se rencontrent surtout dans les fièvres rémittentes ou dans la cachexie palustre. MARCHIAFAVA et CELLI et CANALIS constatent également leur présence dans la fièvre estivo-automnale à Rome. Cette variété d'Hématozoaire donne une fièvre irrégulière, souvent pernicieuse, et résiste à la quinine. Les mêmes auteurs supposent que la fièvre estivo-automnale est produite par les petits corps amiboïdes, non pigmentés et endoglobulaires qui se transforment ensuite en croissants. Ils remarquent encore que la sporulation du parasite de la fièvre estivo-automnale n'a pas lieu dans le sang périphérique, comme pour ceux de la fièvre quarte et de la fièvre tierce, mais dans les organes internes tels que la rate, le foie, la moelle des os, le cerveau. Néanmoins l'interprétation des corps en croissant diffère considérablement, suivant CANALIS d'une part, MARCHIAFAVA et CELLI d'autre part. CANALIS pense que les corps en croissant sont capables de se segmenter, tandis que MARCHIAFAVA et CELLI ne les ont jamais vus sporuler. La majorité des observateurs acceptèrent cette opinion, considérant les corps en croissant comme des formes très résistantes, peut-être capables de poursuivre leur développement en dehors du corps de l'Homme.

Tout en différant sur certains points de détails, presque tous les auteurs admettent dès lors trois espèces d'Hématozoaires :

- 1° Une pour la fièvre quarte ;
- 2° Une pour la fièvre tierce ;
- 3° Une pour les fièvres irrégulières et estivo-automnales.

MARCHIAFAVA et BIGNAMI vont plus loin et distinguent deux variétés de parasites des fièvres estivo-automnales, une qui évolue très rapidement, en vingt-quatre heures, l'autre évoluant plus lentement, en quarante-huit heures. Les caractères principaux de ces deux variétés sont d'ailleurs fort semblables et donnent des corps en croissant après un temps plus ou moins long. Ces deux variétés sont :

- 1° Le parasite de la fièvre quotidienne ;
- 2° Le parasite de la fièvre tierce maligne.

KOCH n'admet pas que la fièvre quotidienne soit primitive et prétend que toute fièvre quotidienne est une récurrence ou est due à l'action de la quinine.

SAKHAROV distingue également, pour les fièvres irrégulières, deux espèces dont l'une formerait un genre spécial, établi d'abord par GRASSI.

- 1° *Hæmamoeba præcox* GRASSI et FELETTI ;
- 2° *Laverania malarie* GRASSI et FELETTI.

En 1893, GOLGI, étudiant les parasites des fièvres estivo-automnales à la clinique de BACELLI, à Rome, reconnaît une troisième variété. Il remarque aussi que, dans les fièvres estivo-automnales, au lieu de trouver des groupes de parasites évoluant en même temps, comme cela se passe dans les fièvres quarte et tierce, on rencontre dans le sang des parasites à tous les stades de développement.

Cette troisième variété avait été précédemment établie par GRASSI et FELETTI, qui avaient admis tout d'abord, pour les fièvres irrégulières, deux genres renfermant trois espèces,

prenant pour base de leur classification les formes qu'ils avaient observées à Rome, à Pavie et à Catane :

1° *Hæmamœba præcox*, donnant la fièvre quotidienne avec tendance à l'anticipation ;

2° *Hæmamœba immaculata*, ressemblant à la forme précédente, mais dont l'évolution est plus rapide et se fait sans production de pigment ;

3° *Laverania malarix*, avec formes en croissant et ovoïdes.

MANNABERG, en Autriche, établit une division analogue, acceptée aussi par PATRICK MANSON, en Angleterre. Le tableau ci-contre résume, d'après ces deux auteurs, les caractères distinctifs des différents parasites.

Caractères distinctifs des différentes espèces d'Hématozoaires d'après Mannaberg et Manson

DURÉE du déve- loppement	MOUVEMENT	PIGMENTATION	GRANDEUR MAXIMUM	FORME DES CORPS SEGMENTÉS	NOMBRE des SPORES	CORPS CH CROISSANTS	ALTÉRATIONS DES GLOBULES DU SANG
1. Parasite de la fièvre quarte bénigne.	Mouvement lent dans les formes jeunes.	Grains épais peu mobiles ou immobiles.	Taille d'un glo- bule rouge.	Forme d'une marguerite; chaque spore a un nucléole dis- tinct.	6-12	Absents.	Les globules rouges sont peu décolorés et ne sont pas augmen- tés de volume.
2. Parasite de la fièvre tierce bénigne.	Mouvement ami- boïde actif dans les formes jeunes et d'âge moyen.	Grains fins dans les formes jeunes, très mo- biles dans les for- mes plus âgées.	Taille d'un globule rouge; souvent plus grands.	Forme d'une mûre; chaque spore est petite, ronde; le nu- cléole est rare- ment visible.	15-20 souvent moins.	Absents.	Les globules rouges sont sou- vent hypertrophiés et plus ou moins décolorés.
3. Parasite pigmenté de la fièvre quotidien- ne maligne.	La forme jeune non pigmentée est douée de mouve- ments amiboïdes très actifs, qui di- minuent quand le pigment apparaît.	Grains très fins réunis en un ou deux amas; im- mobiles.	Taille de 1/4 ou 1/3 de glo- bule rouge.	Forme irrè- gulière.	6-8 souvent plus.	Présents.	Les globules rouges se rétrécis- sent souvent et sont alors ou plus foncés ou complè- tement décolorés.
4. Parasite non pigmenté de la fièvre quoti- dienne maligne.	Mouvements amiboïdes très actifs.	Pas de pigment.	Taille de 1/5 ou 1/4 de glo- bule rouge.	Forme d'une étoile ou irrègu- lière.	6-8	Présents.	Les globules rouges se rétrécis- sent fréquemment et sont de colo- ration foncée.
5. Parasite de la fièvre tierce maligne.	Mouvements actifs qui persis- tent dans les corps pigmentés.	Grains assez fins, souvent doués de mouve- ments oscillatoi- res.	Taille de 1/2 ou 2/3 de glo- bule rouge.	Forme irrè- gulière.	10-12, rarement 15-16	Présents.	Les globules rouges se rétrécis- sent fréquemment et sont ou plus fon- cés ou décolorés.

Aujourd'hui, les opinions sont moins partagées et les trois espèces d'Hématozoaires, d'abord différenciées par GOLGI, admises ensuite par GRASSI, KOCH, ROSS, THAYER, sont reconnues par la plupart des savants. A côté des parasites de la fièvre quarte et de la fièvre tierce, qui forment deux espèces distinctes, il en existe une troisième, appartenant à un genre spécial, commune à toutes les variétés de fièvres irrégulières. Ce parasite est caractérisé par la variabilité de son évolution.

On ne trouve guère maintenant qu'en France des partisans de l'unité spécifique du parasite. Dans son rapport sur l'Hématozoaire du paludisme, au XIII^e congrès international de médecine, LAVERAN reconnaît pourtant deux variétés :

1^o *Hæmamœba malarie*, var. *parva*.

2^o *Hæmamœba malarie*, var. *magna*.

Il ajoute qu'on a constaté le passage d'une variété à l'autre. Il ne peut donc s'agir d'espèces différentes.

PLACE DES HÉMATOZOAIRES DU PALUDISME DANS LA CLASSIFICATION;
LEURS RAPPORTS AVEC LES PARASITES ENDOGLOBULAIRES DU SANG
DES AUTRES VERTÉBRÉS

LAVERAN avait d'abord donné au parasite le nom d'*Oscillaria malarie*, mais, ce nom existant déjà pour désigner un organisme appartenant au règne végétal, il fut changé en 1883 par MARCHIAFAVA et CELLI pour celui de *Plasmodium malarie*. Bien d'autres noms furent proposés depuis cette époque, mais le plus employé est celui d'*Hæmamœba malarie*, donné par GRASSI et FELETTI, en 1890, au parasite de la fièvre quarte. Toutefois, d'après les règles de la nomenclature adoptées au Congrès international de zoologie de Moscou, il doit être remplacé par celui de *Plasmodium malarie* qui est plus ancien. Pour la même raison, le nom de *Laverania*, donné également par GRASSI et FELETTI pour désigner le

parasite de certaines fièvres irrégulières, doit être donné de préférence à celui d'*Hæmomenas*, genre établi plus tard pour désigner la même forme.

Tantôt on a rangé le *Plasmodium* parmi les Rhizopodes, tantôt on en a fait une classe à part; aujourd'hui, tout le monde est d'accord avec METSHNIKOV pour le placer parmi les Protozoaires, dans la classe des Sporozoaires, à côté des Coccidies et des Grégarines et dans l'ordre des Hémosporidies, avec les parasites du sang des autres Vertébrés.

Ces parasites se rapprochent tellement des Hématozoaires du paludisme que plusieurs auteurs ont d'abord pensé qu'il s'agissait d'un seul et même organisme. Au début de ses recherches, DANILEVSKY était persuadé que les Hématozoaires des Oiseaux et celui du paludisme étaient une même espèce polymorphe, dont la forme variait suivant le milieu dans lequel elle vivait. Il abandonna plus tard cette opinion, à la suite de nombreuses expériences, qui démontrèrent que le parasite de l'Homme était incapable de vivre dans le sang des Oiseaux et que celui des Oiseaux ne produisait généralement chez ces animaux aucune affection comparable au paludisme. Maintenant tous les auteurs admettent qu'il s'agit d'espèces, et même de genres différents, ayant leurs hôtes spéciaux et la plupart pensent qu'un même hôte, l'Homme par exemple, peut héberger plusieurs espèces différentes. Ces organismes ont été étudiés chez la Grenouille par GAULE en 1880, RAY LANKESTER en 1882, puis par WALLERSTEIN, KRÜSE, DANILEVSKY, CHALAKHNIKOV et A. LABBÉ, plus récemment encore par METSHNIKOV et GABRITSHEVSKY; chez la Tortue des marais, *Emys lutaria*, par DANILEVSKY; chez certains Lézards, *Lacerta viridis* et *Lacerta agilis* par DANILEVSKY, CHALAKHNIKOV et LABBÉ. Enfin BILLET a trouvé au Tonkin des parasites endoglobulaires chez quelques Ophidiens, *Python reticulatus* L., *Bungarus fasciatus* Schneider et *Tropidonotus stolatus* L.,

Mais ce sont les Hématozoaires des Oiseaux qui ont fait l'objet des plus importants travaux. DANILEVSKY décrivit ceux de la Pie, du Geai et du Hibou. Il trouva même chez le Hibou, surtout dans la moelle des os, des parasites des globules blancs qu'il appela *Leucocytozoaires*. GRASSI et FELETTI découvrirent des parasites endoglobulaires chez les Pigeons et les Moineaux de la Sicile (*Hæmamoeba relictæ*, *H. subpræcox*, *H. subimmaculata*). LAVERAN les retrouva dans le sang de l'Alouette, du Pinson, du Verdier (*Chloris hortensis*) et du Geai. CHANTEMESSE et WIDAL en observèrent également chez le Geai, et KRÜSE chez le Corbeau et la Corneille.

Nous verrons plus loin comment Ross, par ses expériences sur les Hématozoaires des Oiseaux, a été le précurseur des découvertes récentes sur les Hématozoaires du paludisme.

Voici les principales classifications qui furent d'abord données de ces organismes :

GRASSI et FELETTI avaient divisé, dès 1890, les parasites du sang en deux groupes : *Sarcodina*, renfermant toutes les formes amiboïdes, et *Sporozoa*, renfermant les différentes espèces du genre *Drepanidium*.

Ils subdivisaient le premier groupe en deux genres :

1° *Laverania* :

L. ranarum.
L. Danilevskyi (Oiseaux).
L. malarix (Homme).

2° *Hæmamoeba* :

<i>H. relictæ</i>	}	(Oiseaux).	
<i>H. subpræcox</i>			
<i>H. subimmaculata</i>			
<i>H. malarix</i> (fièvre quarte)	}	(Homme).	
<i>H. vivax</i> (fièvre tierce)			
<i>H. præcox</i>			(fièvre estivo- autom- nale).
<i>H. immaculata</i>			

En 1894, LABBÉ (1) divisait les parasites endoglobulaires en deux ordres :

1° Les *Hémosporidies*, qui présentent un stade d'accroissement intraglobulaire, suivi d'un stade libre dans le sérum, une structure grégarienne à l'état adulte et une reproduction coccidienne endoglobulaire par cytocystes.

Cet ordre comprend :

<i>Drepanidium</i>	$\left\{ \begin{array}{l} princeps \\ monilis \\ avium \end{array} \right\}$	(Batraciens et Oiseaux).
<i>Karyolysus</i>	<i>lacertarum</i> .	
<i>Danilevskya</i>	$\left\{ \begin{array}{l} Stepanovi \\ Lacazei \end{array} \right\}$	(Reptiles).
	<i>Krusei</i>	(Grenouilles).

2° Les *Gymnosporidies*, qui sont intracellulaires, dont la reproduction par sporozoïtes se fait dans l'intérieur des cellules sans l'adjonction d'aucune membrane kystique enveloppante et qui présentent, avant la sporulation des mouvements et une structure d'Amibe.

Cet ordre comprend :

<i>Halteridium Danilevskyi</i>	$\left\{ \right.$	(Oiseaux).
<i>Proteosoma Grassii</i>		
<i>Hæmamæba Laverani</i>		(Homme).
<i>Dactylosoma splendens</i>	$\left\{ \right.$	(Batraciens).
<i>Cytamæba bacterifera</i>		

Dernièrement, Ross a modifié la classification des Gymnosporidies de LABBÉ. Il les fait rentrer dans la famille des *Hæmamæbidæ*, qu'il divise en deux genres :

1° *Hæmamæba*. Les gamétocytes ont la même forme que les sporocytes; les sporocytes se trouvent dans le sang péri-

(1) LABBÉ (A.), Recherches zoologiques sur les parasites endoglobulaires du sang des Vertébrés. *Arch. de zool. expér. et génér.*, pp. 56-258, 1894.

phérique; les gamétocytes sont produits à chaque génération.

H. Danilevskyi (GRASSI et FELETTI), syn. *Halteridium Danilevskyi* LABBÉ (Pigeon).

H. relictæ GRASSI et FELETTI, syn. *Proteosoma Grassii* LABBÉ (Moineau).

H. malarie GRASSI et FELETTI, syn. *Hæmamœba Laverani* (partim) LABBÉ (parasite de la fièvre quarte).

H. vivax GRASSI et FELETTI, syn. *Hæmamœba Laverani* (partim) LABBÉ (parasite de la fièvre tierce).

2° *Hæmomenas*. Les gamétocytes ont une forme spéciale (corps en croissant); les sporocytes ne se trouvent que dans les organes; les gamétocytes apparaissent seulement après que plusieurs générations asexuées ont vécu.

H. præcox (GRASSI et FELETTI), syn. *Hæmamœba Laverani* (partim) LABBÉ (parasite des fièvres irrégulières et estivo-automnales).

Jusqu'à ces dernières années, on n'avait trouvé de parasites endoglobulaires que dans le sang de l'Homme, des Oiseaux, des Reptiles et des Batraciens.

Tout récemment KOLLE(74) a rencontré des Hémospories chez des Bœufs de l'Afrique du Sud atteints d'une maladie analogue au paludisme.

KOSSEL (75) en a vu dans le sang de Singes de l'Afrique occidentale.

DIONISI (29) a signalé trois espèces de parasites des globules rouges chez les Chauves-souris: *Polychromophilus murinus* chez *Vespertilio murinus* L., *P. melaniferus* chez *Miniopterus Schreibersii* Kuhl. et *Achromaticus vesperuginus* chez certaines espèces du genre *Vesperugo*.

Enfin on a décrit aussi des parasites endoglobulaires chez l'Hippocampe, mais les recherches faites à ce sujet semblent montrer qu'il s'agit simplement d'une dégénérescence granuleuse des hématies de ce Poisson.

STRUCTURE INTIME DES HÉMATOZOAIRES

L'emploi de réactifs colorants a permis d'étudier de plus près la structure des Hématozoaires. CELLI et GUARNIERI, employant le bleu de méthylène dissout dans du liquide ascitique, distinguent un ectoplasme plus coloré et un endoplasme pâle. Dans l'endoplasme, ils remarquent un ou plusieurs points colorés qui représentent la substance nucléaire.

GRASSI et FELETTI décrivent à l'intérieur du protoplasme un noyau vésiculeux clair, qui contient un nucléole se colorant fortement. ROMANOVSKY pense aussi que la tache colorée contenue dans la zone claire représente la partie chromatique du noyau. Il décrit comme GRASSI et FELETTI la division de ce corpuscule coloré au moment de la segmentation et pense qu'elle se produit par karyokinèse. Les observations de ROMANOVSKY portent sur le parasite de la fièvre tierce, tandis que celles de GRASSI et FELETTI sont relatives à celui de la fièvre quarte. Elles furent confirmées par GEPPENER, ZIEMANN, GOTYE et SAKHAROV.

MANNABERG décrit dans le parasite de la fièvre tierce un noyau de grande dimension représenté par un espace clair. Le corpuscule coloré situé dans cet espace est le nucléole. Celui-ci disparaît avant la segmentation pour apparaître de nouveau dans la substance nucléaire, au moment de la formation des spores.

BASTIANELLI et BAGNAMI étudient la structure du parasite de la fièvre estivo-automnale et concluent qu'on ne peut reconnaître dans cette espèce aucun corpuscule qui présente toutes les réactions d'un vrai noyau. A la périphérie de l'organisme se trouve un espace pâle, rond ou ovale et non coloré, sur

le bord duquel sont situées quelques granulations chromatiques. L'aire transparente représenterait le noyau, les grains chromatiques les nucléoles. Pour LABBÉ, l'espace clair serait une vacuole et la substance chromatique le noyau.

ROMANOVSKY, GÉPPENER et ZIEMANN affirment avoir observé la division du noyau par karyokinèse.

ESSAIS DE CULTURE DU PARASITE; INOCULATIONS EXPÉRIMENTALES

Tous les essais de culture des Hématozoaires sur les milieux habituels, solides ou liquides (gélose, pomme de terre, bouillon), ont échoué, et cela se comprend puisqu'il s'agit d'un organisme animal, tout différent des Bactéries. On a aussi essayé en vain de les cultiver dans l'eau ou la terre stérilisée. LAVERAN recueillit avec pureté une goutte de sang palustre sur une lamelle couvre-objet, l'étala légèrement et la plaça sur une de ces lames excavées, qui permettent d'étudier les Microbes en goutte suspendue. Il interposa de la vaseline entre les bords des lamelles, pour empêcher la dessiccation, mais ne put pas conserver les parasites, au milieu des hématies altérées, pendant plus de dix jours.

A. ANGELINI ne réussit pas davantage, en employant comme milieu de culture le liquide ascitique additionné d'hémoglobine ou le sang humain rendu incoagulable par la peptone.

SAKHAROV et ROSENBACH tentent de conserver l'organisme dans le tube digestif des sangsues. ROSENBACH expérimente avec le parasite de la fièvre tierce, mais ne peut le reconnaître au delà de quarante-huit heures. SAKHAROV place des Sangsues ayant sucé du sang de paludique sur la glace et trouve des corps amiboïdes dans les globules rouges, absorbés par la Sangsue, sept jours après le début de l'expérience. Il s'inocule lui-même avec le sang pris dans l'une de ces Sangsues

et parvient le quatrième jour à se donner la fièvre. Il retrouve dans son sang des parasites semblables à ceux qu'il y a introduits, mais seulement jusqu'au douzième jour. BLUMER répète ces expériences et conserve ainsi les parasites de la fièvre estivo-automnale pendant une semaine. HAMBURGER obtient les mêmes résultats et voit même le parasite se charger de pigment. THAYER (142) a pu contrôler cette expérience, qui démontre pour la première fois la possibilité de la croissance du parasite et de la formation de pigment en dehors du corps de l'Homme. MITCHELL place une Sangsue sur un individu souffrant de fièvre estivo-automnale combinée à une double tierce et retrouve dans son tube digestif les deux espèces de parasites, ceux de la fièvre tierce et quelques corps en croissant et ovoïdes. Il n'observe pas de flagelles. CORONADO, de la Havane, prétend être parvenu à cultiver le parasite, mais tous ceux qui ont repris ses expériences n'ont obtenu que des résultats négatifs.

Les tentatives d'inoculations aux animaux de laboratoire ne furent pas plus heureuses.

LAVÉRAU expérimenta sur le Lapin, E. RICHARD sur le Singe, GUARNIERI sur le Chien, mais aucun d'eux ne parvint à provoquer chez ces animaux des troubles morbides. CELLI et SANFELICE essayèrent en vain d'inoculer le paludisme au Cheval, au Mulet, à la Souris, au Pigeon, à la Tourterelle, à la Chouette. Les expériences de BEIN, ANGELINI et FISCHER ne furent pas plus fructueuses. Enfin DI MATTEI inocula la plupart des animaux précédents et de plus des Cobayes, des Chats et même un Loup, sans arriver à aucun résultat.

Il n'en est pas de même des inoculations expérimentales qui ont été faites d'Homme à Homme, soit par voie sous-cutanée, soit par voie veineuse. Elles semblent démontrer que les Hématozoaires du paludisme sont bien spéciaux à l'espèce humaine.

GERHARDT, à une époque où le parasite n'était pas encore universellement reconnu, trouve le premier que le paludisme peut être transmis à un individu sain par l'inoculation de sang infesté. En 1884, MARIOTTI et CIARROCHI, puis MARCHIAFAVA et CELLI montrent que la fièvre qui suit de telles inoculations est produite par des parasites du même type que ceux qui se trouvent dans le sang inoculé. Ces expériences furent répétées par un grand nombre d'observateurs : GUALDI et ANTOLISEI, ANGELINI, DI MATTEI, CALANDRUCCIO, BEIN, BACCELLI, SAKHAROV et BASTIANELLI et BIGNAMI. Tous ont démontré que l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de sang de paludique chez un individu bien portant reproduit la maladie. De plus, l'inoculation d'une espèce de parasite a toujours été suivie du développement d'une espèce semblable dans le sang de l'individu inoculé, avec les mêmes manifestations cliniques, sauf dans les deux premières expériences de GUALDI et ANTOLISEI. Mais il semble démontré que, dans ces deux cas, le sang injecté provenait de malades souffrant d'une infection mixte.

La régularité avec laquelle on trouve les parasites de la fièvre tierce et de la quarte pendant les premiers mois de l'année et ceux de la fièvre estivo-automnale à la fin de l'été et au commencement de l'automne a fait croire cependant à quelques observateurs qu'il s'agissait peut-être des différentes variétés d'un même parasite. Mais GRASSI, KOCH, ROSS, MANSON, THAYER et la grande majorité des auteurs affirment n'avoir jamais vu une variété se transformer en une autre. Ils prétendent avec raison que le simple examen de la courbe de température suffit souvent pour connaître l'espèce de parasite qui provoque l'accès et que l'inspection de l'Hématozoaire dans le sang permet toujours de diagnostiquer le type de la fièvre.

VIE DES HÉMATOZOAIRE DANS LE MONDE EXTÉRIEUR; LEUR ÉVOLUTION
HORS DU CORPS DE L'HOMME; RÔLE DES MOUSTIQUES

La question de l'étiologie du paludisme a préoccupé de tous temps les savants et les médecins, surtout depuis la découverte de l'Hématozoaire. Connaissant le parasite à l'intérieur des vaisseaux de l'Homme, on se demandait comment il y pénétrait, par quelle voie se faisait l'infection. Les explications les plus variées avaient été proposées. Les uns accusaient l'air de transporter le germe morbide, d'où l'origine du mot malaria (*mal'aria*, mauvais air). D'autres, LAVERAN en particulier, étaient plutôt partisans de l'origine hydrique de l'infection; le parasite, vivant dans les eaux stagnantes, pendant une certaine période de son existence, pouvait être ingéré surtout par les eaux de boisson, passer dans le tube digestif et de là dans la circulation. De nombreux faits avaient été relevés pour appuyer cette théorie; par exemple, sur un vaisseau, tous les matelots qui avaient bu de l'eau contaminée étaient atteints, à l'exception de tous ceux qui avaient bu de l'eau pure. Néanmoins, bien d'autres faits se trouvaient en contradiction avec cette opinion. Le sol et les poussières atmosphériques furent aussi incriminés et quelques auteurs ont même substitué le mot *tellurisme* au mot paludisme.

Un fait plus intéressant, qui avait toujours frappé aussi bien les médecins que les habitants des contrées palustres, était la relation qui existait entre les Moustiques et les fièvres. Les pays marécageux et malsains sont en effet généralement habités par ces Insectes; et l'idée que ceux-ci pouvaient jouer un rôle dans l'étiologie du paludisme est fort ancienne, témoin ce passage d'un roman japonais, traduit récemment dans la *Lancet* : « Les Japonais affirment que les constantes attaques du Moustique déterminent une sorte de fièvre. Et ceci n'est nullement improbable, étant donné que ce

redoutable Insecte séjourne pendant l'été sur les étangs et les marécages et qu'il inocule ensuite des familles entières avec les émanations de ces terrains aussi malsains que malodorants. Il serait étrange que des nuits sans sommeil, combinées avec l'inoculation de doses répétées de ce subtil poison, ne donnassent pas lieu à des symptômes fébriles. »

Mais toutes ces constatations étaient bien vagues et c'est LAVERAN, qui le premier émit une hypothèse vraiment scientifique. Cette idée lui fut suggérée par les travaux de MANSON sur la Filaire du sang. MANSON en effet avait montré que ce parasite était hébergé pendant une partie de sa vie par certains Moustiques, qui se chargeaient de propager la maladie. LAVERAN pensa alors qu'il pouvait bien en être de même pour les Hématozoaires du paludisme et la théorie des Moustiques prit naissance. Cette théorie fut d'abord soutenue par MANSON (1). Il pensa que les flagelles pouvaient être la première phase du cyclé extra-humain de la vie des Hématozoaires, mais ces flagelles ne pouvaient quitter par eux-mêmes les vaisseaux sanguins de l'Homme, ils devaient être recueillis par un Insecte suceur commun dans les régions palustres, probablement par certains Moustiques. Il s'assura alors que les flagelles vivaient à l'intérieur de l'estomac de ces Insectes et pensa qu'ils continuaient à y évoluer, qu'ils s'y multipliaient et que la vie du *Plasmodium* en dehors du corps humain était ainsi assurée. Le Moustique meurt généralement dans l'eau, à côté des œufs qu'il y a déposés. Quand les œufs sont éclos, les jeunes larves, très voraces, mangent toutes les matières qu'elles rencontrent, se nourrissent communément du corps de leurs parents et par conséquent absorbent leurs parasites. Les larves devenues Insectes parfaits, les parasites continuent à se développer et les adultes infectent à leur tour

(1) P. MANSON, *Brit. med. Journ.*, déc. 8th, 1894, et Gulstonian lectures *Brit. med. Journ.*, march. 14th, 21 and 28th 1896.

leurs larves. Ainsi se continuerait le cycle évolutif des Hématozoaires en dehors du corps de l'Homme. L'Homme pourrait alors s'infecter, soit en buvant de l'eau contaminée par les Moustiques, soit en respirant l'air des contrées marécageuses, où pullulent ces Insectes, soit par toute autre voie semblable. [Telle était l'hypothèse de MANSON. BIGNAMI et MENDINI pensaient que les parasites étaient plutôt transmis à l'Homme par la piqure des Moustiques; mais les expériences de BIGNAMI et de DIONISI, destinées à éclaircir cette question, ne donnèrent aucun résultat.

Guidé par MANSON, le major RONALD ROSS, alors chirurgien de l'armée anglaise aux Indes, entreprend une série d'expériences. Il essaie de communiquer le paludisme par l'eau et arrive à certains résultats tandis qu'il ne réussit pas tout d'abord à produire la maladie par la piqure des Moustiques. En août 1897, il poursuit ses expériences et fait piquer des paludiques par certains Moustiques, dont il ne donne pas la détermination exacte et qu'il désigne sous le nom de *dappled-winged Mosquitos*. Il prend huit de ces Moustiques, en sacrifie quatre pour l'étude de la transformation des corps en croissants ingérés par ces Insectes en corps flagellés, puis deux autres, après deux et quatre jours, sans obtenir chez ces derniers aucun résultat. Enfin il tue les deux derniers après quatre et cinq jours, et distingue dans leur tube digestif certaines cellules spéciales pigmentées, qu'il rapproche des Hématozoaires du paludisme à cause du pigment qu'elles renferment (1). Il examine également une vingtaine de Moustiques à ailes mouchetées, appartenant à une variété plus petite et très commune, sans y rencontrer de parasites. Deux seulement de ces Insectes piquèrent un individu dont le sang renfermait des croissants; ils furent tués, le premier au bout de deux jours, le second après quarante-huit heures. Le pre-

(1) R. Ross, *Brit. méd. Journ.*, déc. 18th 1897 and febr. 26th 1898.

mier n'était pas infesté, le second contenait des cellules pigmentées de 7μ de diamètre. Ross examine ensuite plus de cent *grey Mosquitos* (*Culex fatigans* ou *Culex pipiens*) sans trouver aucun parasite. Sur l'un d'eux, cependant, qui avait piqué un Homme atteint de fièvre tierce, et qui fut tué trois jours après, il vit dans l'estomac un grand nombre de cellules pigmentées, semblables aux précédentes, ayant de 8 à 25μ de diamètre. Constatant les difficultés considérables par lesquelles on est arrêté dans les expériences sur l'Homme, Ross s'adresse à un Hématozoaire voisin, qui vit dans le sang de certains Oiseaux, *Hæmamæba Danilevskyi* GRASSI et FELETTI. Il parvient alors à suivre l'évolution de ce parasite dans le corps des Moustiques et annonce le résultat de ses recherches au *Meeting of the British Medical Association d'Edimbourg*, en juillet 1898.

Ross prend trente Moustiques (*grey Mosquitos*) ; il fait piquer dix Oiseaux très infestés par dix Moustiques, dix Oiseaux peu infestés par dix Moustiques et dix Oiseaux sains par dix autres Moustiques. Il trouve alors cent huit parasites dans le tube digestif des dix premiers Insectes, il n'en trouve que cinquante-sept dans le tube digestif des seconds et aucun dans celui des dix derniers. Il put alors suivre l'évolution des parasites dans l'estomac des Moustiques et assister aux transformations suivantes : au bout de trente heures, il n'y a plus de parasites dans le sang ingéré, mais on trouve dans l'estomac de petits organismes sphériques, qui ne

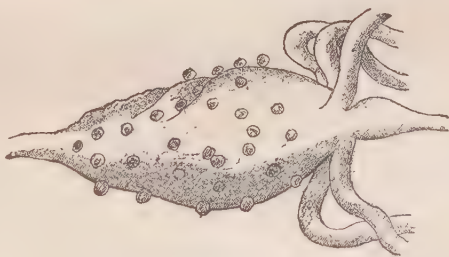


Fig. 3. — Enkystement de l'Hématozoaire dans la paroi de l'estomac du Moustique.

tardent pas à faire saillie à la surface externe de la paroi stomacale (fig. 3.) Ces kystes ont 6 μ de diamètre après trente

heures; ils continuent à grossir et atteignent après dix jours leur complet développement; ils ont alors 60 μ de diamètre.

En même temps que le kyste augmente de volume, le protoplasma se segmente et finalement l'intérieur du kyste est rempli d'innombrables petits corps allongés, disposés dans tous les sens, avec un noyau de reliquat (fig. 4, A). La paroi du kyste amincie se rompt et tous les organismes nouvellement



Fig. 4. — A, Rupture d'un kyste dans la cavité générale du Moustique; B, sporozoïtes libres (d'après GRASSI).

formés sont mis en liberté dans la cavité générale du Moustique (fig. 4, A et B). Ces organismes ou sporozoïtes sont

emmenés par le courant sanguin jusqu'au voisinage des glandes salivaires, où ils pénètrent par effraction, et se logent dans les cellules épithéliales (fig. 5). Ils passent de là dans les canaux excréteurs et sont inoculés avec le venin par la piqure de l'Insecte. Ross publia le résultat de ses

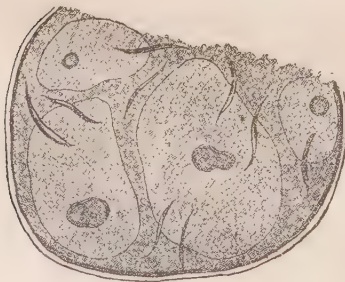


Fig. 5. — Coupe de glande salivaire de Moustique montrant des sporozoïtes à l'intérieur (d'après GRASSI).

expériences le 24 septembre 1898. En novembre 1897, MAC CALLUM avait étudié un autre Hématozoaire des Oiseaux *Haeteridium Danilevskyi* (GRASSI et FELETTI) et y avait observé la

fécondation : certaines formes du parasite produisent des flagelles, qui deviennent libres et vont féconder certains corps sphériques qui se transforment alors en vermicules mobiles. Malheureusement on n'a pu suivre l'évolution complète de ce parasite chez aucune espèce de Moustique. C'est ce qui explique les résultats négatifs de DIONISI, qui, la même année, avait fait, dans le laboratoire de GRASSI, de nombreuses expériences sur les Moustiques et ces parasites des Oiseaux. Il démontra que les Moustiques pouvaient piquer les Oiseaux, ce qu'on ignorait jusqu'alors, mais ses expériences portant sur l'*Halteridium*, il ne put suivre l'évolution du parasite chez ces Insectes.

En juillet 1898, KOCH, après un voyage en Italie, pense également que les Moustiques peuvent être les hôtes intermédiaires des Hématozoaires du paludisme, comme ils le sont pour les parasites des Oiseaux, mais il ne donne aucune démonstration de ce qu'il avance.

Quelques mois plus tard, GRASSI se met à étudier la question, employant une méthode qui lui avait déjà rendu de grands services dans ses recherches sur l'embryologie des Cestodes (1), et qui consiste dans la séparation des formes suspectes pour la recherche des hôtes intermédiaires. GRASSI remarque la connexion qui existe entre la répartition géographique, en Italie, du paludisme et de certains Moustiques du genre *Anopheles*, particulièrement d'*Anopheles claviger*. Il retrouve les *Anopheles* dans toutes les régions palustres ; mais dans ces mêmes localités, il rencontre aussi souvent deux autres espèces de Moustiques appartenant au genre *Culex* : *C. penicillaris* et *C. malarie* (2). Il soupçonne

(1) GRASSI e ROVELLI, Ricerche embriologiche sui Cestodi. *Atti della Acc. gioenia di sc. nat. in Catania* (4), IV, p. 70, 1892.

(2) La dénomination « *malarie* » n'indique pas que ce *Culex* serve d'hôte intermédiaire au parasite du paludisme, mais simplement qu'il habite

donc ces deux dernières espèces de pouvoir transmettre le paludisme ainsi qu'*Anopheles claviger*.

En effet, son gargon de laboratoire avait contracté le paludisme, après avoir été piquée par des Moustiques, appartenant aux trois espèces précédentes, tandis qu'une famille, mise à l'abri des piqûres des Moustiques, avait échappée aux atteintes de la fièvre intermittente. Mais en Sicile, à Lentini, où sévit le paludisme, GRASSI ne trouve plus que des *Anopheles*; il pense alors que c'est uniquement les Moustiques de ce genre qui transmettent la maladie, et il entreprend une série d'expériences, se proposant de faire des coupes de tous les Culicides recueillis dans les contrées malsaines, particulièrement dans les chambres des malades. A la fin de ces expériences entreprises avec BIGNAMI et BASTIANELLI, il parvient à démontrer :

1° Que les différentes espèces d'*Anopheles* transmettent également le paludisme à l'homme.

2° Que les genres *Culex*, *Centrotypus*, *Phlebotomus*, etc., ne peuvent transmettre la maladie.

3° Que c'est par inoculation que les *Anopheles* donnent le paludisme.

4° Que les *Anopheles* naissent sans contenir le germe de la maladie.

5° Que le paludisme de l'Homme diffère de toute affection analogue chez les animaux.

6° Que la température joue un rôle important dans le développement des parasites du paludisme.

Par une série de coupes faites dans des *Anopheles* infectés appartenant aux quatre espèces vivant en Italie, GRASSI, BIGNAMI et BASTIANELLI (53) ont pu suivre le développement complet du parasite dans le corps de ces Moustiques et dé-

dans les régions palustres. GRASSI, Rapporti tra la malaria e peculiari Insetti. *Policlinico*, V, 29 sept. 1898.

montrer ainsi la réalité des hypothèses de LAVERAN, de MANSON et de KOCH.

Le développement des Hématozoaires du paludisme chez les *Anopheles* est d'ailleurs tout à fait semblable à celui d'*Hæmæmæba Danilevskyi*, découvert par Ross chez *Culex fatigans*.

Les dernières recherches de Ross aux Indes, puis au Sierra-Leone et celles de plusieurs auteurs dans les différentes parties du monde, viennent confirmer les découvertes de GRASSI. GILES a fait connaître ultérieurement, sous le nom d'*Anopheles Rossiï*, le Moustique qui transmet aux Indes le paludisme. Ceux qui le transmettent au Sierra-Leone sont : *A. costalis* Lœw et *A. funestus* GILES. En Italie, les quatre espèces indigènes, *A. claviger*, *A. bifurcatus*, *A. pseudopictus* et *A. superpictus* propagent également la maladie. Enfin LAVERAN (90) a décrit dernièrement une espèce de Madagascar, *A. Coustani*, qui doit jouer un rôle important dans la dissémination des fièvres.

La transmission du paludisme par les *Anopheles* est maintenant un fait bien certain et il est facile de répondre aux objections apparentes exposées par certains auteurs. Ainsi DOOB écrit en 1898 : « J'habite dans l'intérieur de l'Asie-Mineure, sur le grand plateau qui s'étend entre la mer Noire et la Méditerranée. L'altitude de Césarée est de 3500 pieds au-dessus du niveau de la mer ; ma résidence, qui se trouve sur les collines dominant encore la plaine d'une hauteur de 500 pieds est à une distance de 5 milles de la ville. L'absence de Moustiques ne nous empêche pas d'observer la malaria. Il y a dix ans, cette contrée passait pour être complètement indemne de malaria ; le paludisme y est aujourd'hui extrêmement répandu, mais il n'y a pas été importé par les Moustiques. Lesol n'a pas été remué ; dans cette région sablonneuse, tout est resté dans le même état depuis très longtemps. Le roc est à peine recouvert d'un peu de terre, quand il n'est

pas à nu. Le climat est pénible par sa sécheresse. On n'y voit quelques arbres que dans les jardins cultivés, qui, seuls, montrent un peu de verdure. Je n'ai pas examiné le sang pour rechercher la Plasmodie, mais les signes cliniques ne laissent planer aucun doute sur le diagnostic: d'ailleurs le traitement par la quinine et l'arsenic est d'une efficacité incontestable. Quelle est donc la cause de la malaria? »

On pourrait immédiatement répondre à Dood qu'il ne s'agit peut-être pas de paludisme, puisqu'il n'a pas vu les parasites. Mais en admettant que la maladie observée soit bien le paludisme, on peut affirmer que Dood n'a pas plus cherché les *Anopheles* dans la région dont il parle, qu'il n'a cherché les Hématozoaires dans le sang des malades, sans quoi il aurait certainement trouvé les uns et les autres. Il ne faut pas croire qu'il soit facile de voir les *Anopheles* et je me suis promené des journées entières, soit dans la campagne romaine, soit dans le sud de l'Italie, sur la côte ouest, où le paludisme est endémique et revêt des formes graves et où les *Anopheles* abondent, sans rencontrer un seul Moustique. Il est nécessaire de les chercher dans leurs retraites et il faut pour cela une certaine habitude. En effet, durant tout le jour, les *Anopheles* se réfugient dans les endroits sombres des habitations, sous les lits, les tables, les chaises, dans les escaliers peu éclairés qui conduisent dans les caves ou les greniers et surtout dans les étables. Là on est sûr d'en trouver une grande quantité dans tous les pays palustres.

Pour lever tous les doutes qui pouvaient encore subsister, LOW SAMBON et GRASSI (52) viennent d'entreprendre une série d'expériences. Ce dernier les poursuit encore actuellement et j'ai pu y assister à la fin du mois de septembre dernier (106); elles démontrent d'une façon absolue le rôle des *Anopheles* dans la propagation des fièvres. Nous y reviendrons à la fin de ce travail, en traitant de la prophylaxie du paludisme.

DEUXIÈME PARTIE

CONNAISSANCES ACTUELLES

CHAPITRE PREMIER

Description des Hématozoaires du Paludisme

TECHNIQUE

1^o *Examen des parasites vivants.* — Cet examen est très simple et très instructif; il permet d'observer les mouvements des Hématozoaires, d'assister à certaines de leurs transformations, enfin de reconnaître aisément les différentes espèces. On devra, autant que possible, examiner le sang de malades n'ayant pas encore pris de quinine, et le recueillir un peu avant l'accès ou dès qu'il commence. On lave le doigt du malade au savon, puis à l'alcool, on fait à la pulpe une légère piqûre avec une aiguille ou une lancette préalablement flambée. On presse légèrement afin de faire sourdre une goutte de sang. On essuie la première goutte avec un linge propre et on recueille la seconde et les suivantes sur une lamelle couvre-objet très bien nettoyée; on la place ensuite sur une lame porte-objet, que l'on vient d'essuyer rapidement afin d'enlever les poussières de l'atmosphère, qui auraient pu s'y déposer. Le sang se répand immédiatement en une couche très mince, sans qu'il soit nécessaire d'exercer aucune pression sur la lamelle et on l'examine séance tenante

avec un objectif à immersion, après avoir déposé une goutte d'huile de cèdre sur la préparation.

On peut même colorer le parasite vivant : on dépose sur la lame couvre-objet, à côté de la goutte de sang, une goutte d'une solution de bleu de méthylène dans le liquide physiologique composé de 0 gr. 75 de chlorure de sodium pour 100 centimètres cubes d'eau. On recouvre le tout d'une lamelle ; les deux liquides se mélangent et au bout de quelque temps les parasites ont absorbé la coloration, qui n'est pas toxique pour eux. On peut alors les distinguer plus facilement et observer leurs mouvements sur un fond incolore.

2° *Fixation et coloration.* — Si l'on veut conserver les préparations, il faudra d'abord les fixer, puis les colorer. Pour cela, on recueille une goutte de sang, en prenant les mêmes précautions que précédemment, à l'une des extrémités d'une lame de verre préalablement chauffée et on l'étale rapidement sur toute sa largeur avec une lamelle, un morceau de carton bristol ou une simple feuille de papier à cigarettes. On obtient ainsi une couche de sang très mince qu'on laisse sécher. La fixation se fait en passant la préparation deux ou trois fois dans la flamme d'une lampe à alcool ou mieux en la plongeant pendant quelques minutes dans un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther. Les préparations ainsi fixées se conservent à sec indéfiniment et peuvent être envoyées des pays les plus éloignés pour être ensuite colorées et examinées dans un laboratoire,

Les colorants qui peuvent être employés sont la fuchsine ou l'hématéine, mais ceux-ci ont l'inconvénient de colorer uniformément tous les éléments. Aussi a-t-on recours à la double coloration par l'éosine en solution dans l'alcool à 60° et le bleu de méthylène en solution dans l'eau. On a ainsi une préparation où les globules rouges sont colorés en rose par l'éosine et où les Hématozoaires et les globules blancs

sont colorés en bleu par le bleu de méthylène. On distingue toujours très facilement les globules blancs des parasites à leur gros noyau de forme très irrégulière et qui se colore beaucoup plus que le reste du globule. Rien de semblable chez l'Hématozoaire, dont la coloration est uniformément bleu clair.

Si l'on veut étudier la structure intime du micro-organisme il faut employer la méthode ROMANOVSKY où une méthode analogue. On peut faire dissoudre d'une part 10 grammes de bleu médicinal de HÖCHST dans 100 centimètres cubes d'eau et filtrer après vingt-quatre heures à une température d'environ 24° ou 25°. D'autre part, on se sert de l'éosine de HÖCHST en solution aqueuse à 1 pour 100. On mélange les deux colorants dans la proportion de 2 centimètres cubes de la solution de bleu de méthylène pour 5 centimètres cubes d'éosine et on laisse agir le mélange pendant vingt minutes ou une demi-heure. On peut ainsi colorer et bien mettre en évidence le noyau de l'Hématozoaire. Les préparations colorées, il suffit de les laver, de les sécher et de les conserver ainsi ou montées dans le baume.

Récemment LAVERAN (83) a modifié la méthode de ROMANOVSKY; voici la description qu'il donne de son procédé :

« J'emploie les réactifs suivants qui doivent être préparés à l'avance :

« 1° Bleu de méthylène à l'oxyde d'argent ou bleu BORREL. Dans une fiole de 150 centimètres cubes environ, on met quelques cristaux d'azotate d'argent et 50 à 60 centimètres cubes d'eau distillée ; quand les cristaux sont dissous, on remplit la fiole avec une solution de soude et on agite ; il se forme un précipité noir d'oxyde d'argent, qui est lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée, de manière à enlever l'azotate de soude et l'excès de soude. On verse alors sur l'oxyde d'argent une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène pré-

parée avec du bleu de méthylène médicinal de HÖCHST; on laisse en contact pendant sept à huit jours en agitant à plusieurs reprises.

« 2° Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100 (éosine soluble dans l'eau de HÖCHST).

« 3° Solution de tanin à 5 p. 100.

« Il est bon de mettre dans les fioles qui contiennent les solutions d'éosine et de tanin de petits morceaux de camphre, afin d'empêcher la production des Moisissures.

« Pour colorer une préparation de sang, on procède comme il suit :

« Le sang, desséché en couche mince à la surface d'une lamelle couvre-objet, est fixé par l'alcool absolu (20 minutes environ).

« On prépare, au moment de s'en servir, le mélange colorant d'après la formule suivante:

Solution d'éosine à 1 p. 100.....	4	centimètres cubes.
Eau distillée.....	6	—
Bleu BORREL.....	1	—

« On se sert pour préparer ce mélange d'une petite éprouvette graduée; les solutions d'éosine et de bleu de méthylène sont filtrées séparément au moment où se fait le mélange; on agite avec une baguette de verre, et l'on verse le liquide colorant dans un godet de porcelaine. La lamelle sur laquelle le sang a été desséché est placée à la surface du liquide, de manière à ce qu'elle surnage pendant que la coloration s'opère.

« Si le sang a été desséché sur une lame porte-objet, on colore dans une boîte de PÉTRI, par exemple, en ayant soin de placer la surface recouverte de sang de manière à ce qu'elle baigne dans la partie supérieure du liquide, sans que le précipité qui se forme toujours plus ou moins rapidement vienne s'accumuler à sa surface.

« Si le sang a été recueilli récemment, il suffit, pour la coloration de la chromatine de la plupart des Hématozoaires et notamment de l'Hématozoaire du paludisme, de laisser la préparation pendant cinq à dix minutes dans le liquide colorant. Pour la coloration de la chromatine des Hématozoaires endoglobulaires des Oiseaux et des flagelles, il est nécessaire de laisser les préparations pendant plusieurs heures et quelquefois pendant douze heures dans le bain colorant.

« Lorsque le sang est desséché depuis longtemps, la coloration se fait plus lentement que lorsque la dessiccation est récente ; j'ai réussi cependant à obtenir de bonnes colorations de la chromatine des Hématozoaires du paludisme dans des préparations de sang qui dataient de plusieurs années.

« Pour la durée de la coloration, quelques tâtonnements sont inévitables, car cette durée varie avec la nature des Hématozoaires, avec le temps qui s'est écoulé depuis que le sang a été recueilli et desséché, et aussi avec les solutions d'éosine et de bleu de méthylène, dont le pouvoir colorant n'est pas toujours le même.

« Lorsqu'on suppose que la coloration est suffisante, la préparation est lavée à grande eau, puis soumise à l'action de la solution de tanin pendant une minute environ ; on lave de nouveau à l'eau distillée et on sèche.

« Avant de monter dans le baume, on examine la préparation à sec ; si la coloration est trop intense ou s'il existe un dépôt granuleux abondant, on lave à l'alcool absolu.

« Les hématies doivent être colorées en rose et les noyaux des leucocytes en violet foncé. Le protoplasma des Hématozoaires se colore en bleu pâle, la chromatine en violet ou en rouge violacé.

« La solution de bleu BORREL doit être renouvelée lorsqu'elle donne rapidement un abondant précipité, après son mélange à la solution d'éosine. »

MORPHOLOGIE

Nous examinerons successivement les trois espèces d'Hématozoaires pathogènes pour l'Homme et nous donnerons ensuite sous forme de tableau leurs caractères différentiels.

Plasmodium malariae (LAVERAN, 1881) (pl. II). — Quelque temps après avoir pénétré dans le globule rouge, le parasite se présente sous la forme d'un petit organisme ovoïde, transparent, d'environ 3 μ de diamètre. Il est assez réfringent pour que la limite de son contour apparaisse avec netteté. Plusieurs parasites peuvent occuper la même hématie. Le jeune *Plasmodium* émet lentement des pseudopodes, et si on l'examine un certain temps de suite, on peut observer ses mouvements amiboïdes. Il grandit et, au bout de deux jours environ, on voit apparaître au milieu du protoplasma quelques grains de pigment situés à la périphérie ou tous réunis d'un même côté. Ce pigment, provenant de la dégénérescence de l'hémoglobine du globule envahi, a l'aspect de grains grossiers ou de bâtonnets de couleur brun obscure et peu mobiles. Les courants protoplasmiques, mis en évidence par les grains de pigment, sont très lents, souvent même inappréciables.

Le globule rouge parasité conserve son contour régulier; tantôt il garde sa dimension et sa coloration, tantôt il se rétracte et devient plus foncé que les globules sains. Le troisième jour, le parasite prend l'aspect d'un corps arrondi, quelquefois elliptique, transparent, pigmenté, entouré d'une petite zone foncée, reste de l'hématie, qui finit par disparaître au bout de soixante heures.

Parmi les formes adultes, les unes se segmentent dans le sang même de l'Homme, donnant des *Mérozoïtes*, appelés *Sporozoïtes* ou *Spores*; ce sont les *Schizontes*, *Monontes* ou *Sporocytes*, suivant les auteurs. Les autres concourent à la

reproduction sexuée et ne peuvent évoluer complètement que chez un hôte intermédiaire qui est le Moustique (*Anopheles*), ce sont les *Gamètes* ou *Gamétocytes*, les uns mâles, les autres femelles.

Les schizontes, arrivés à maturité, sont plus petits qu'un globule rouge normal; ils perdent leur mobilité et le pigment augmente à leur intérieur. Celui-ci se rassemble bientôt au centre, se disposant en rayons allant de la périphérie au centre. A ce moment, on voit apparaître à la périphérie du schizonte de petits points plus réfringents, puis des rayons bien nets partageant le protoplasma en secteurs sphériques, de sorte que le corps segmenté a tout à fait la forme d'une marguerite. Le nombre des mérozoïtes mis en liberté varie de 6 à 12. Pour passer de la forme jeune à la forme sporulée, le parasite met soixante-douze heures. Comme, d'autre part, c'est au moment de la sporulation ou schizogonie qu'a lieu l'accès, il produira la fièvre quarte. La schizogonie a lieu surtout dans le sang périphérique, mais aussi dans celui des organes.

On observe quelquefois des formes libres, pâles et extra-cellulaires qui se remplissent de vacuoles, se déforment et se fragmentent; ce sont vraisemblablement des formes de dégénérescence du parasite.

Les gamètes, mâle et femelle, se présentent sous l'aspect de corps sphériques distincts des schizontes adultes surtout par la grande mobilité du pigment. Leur taille varie de la moitié au double d'un globule normal. Si l'on examine du sang paludique frais dix à quinze minutes après la ponction du doigt, on peut étudier les gamètes mâles. Ces gamètes, appelées encore gamétocytes mâles ou microgamétocytes, correspondent aux corps flagellés décrits par LAVERAN.

Voici comment ils se forment : le pigment devient d'abord extrêmement actif et l'on voit apparaître sur un ou plusieurs

points de la périphérie du microgamétocyte de très fins filaments mobiles, les *flagella*, *microgamètes* ou *spermoïdes*, tandis que le pigment occupe toute la masse de l'organisme moins la périphérie; dans tous les cas, il ne se rassemble jamais en une petite masse centrale comme cela a lieu dans les schizontes. Les microgamètes ont un contour très régulier et sont renflés à leur extrémité libre. Leur longueur ne dépasse généralement pas deux ou trois fois la longueur du corps qui leur a donné naissance. Ils sont extrêmement mobiles et leurs mouvements perpétuels déplacent rapidement les globules rouges situés au voisinage du parasite. Le pigment, toujours très actif, peut passer en partie de l'intérieur du parasite à l'intérieur d'un flagellum. Après un temps plus ou moins long, les microgamètes se séparent de l'organisme qui les a produits et s'agitent libres dans le sang, présentant des mouvements d'ondulation très actifs. Ces mouvements peuvent durer trois quarts d'heure; puis graduellement les mouvements cessent et les flagella ne peuvent plus être aperçus dans le champ du microscope. Le parasite se déforme et finit par disparaître complètement.

Les microgamétocytes ou corps flagellés, non seulement ne se forment jamais dans le sang qui circule, mais ils meurent très vite dans le sang retiré des vaisseaux, n'y trouvant pas un milieu propice pour continuer à évoluer. Leur évolution complète ne peut avoir lieu que dans le tube digestif de certains Moustiques, comme nous le verrons au chapitre de la reproduction.

Plasmodium vivax (GRASSI et FELETTI, 1890) (Pl. II). — Le jeune Hématozoaire est un petit corps sphérique ou ovoïde, transparent et réfringent, situé à l'intérieur d'une hématie. Il mesure de 3 à 4 μ . de diamètre. Doué de mouvements amiboïdes actifs, son aspect change constamment. Il a tantôt la forme d'une croix, tantôt celle d'une étoile, tantôt une forme

plus irrégulière encore; il prend quelquefois l'aspect d'un anneau quand il y a fusion de l'extrémité libre de deux pseudopodes englobant à leur intérieur une portion de globule. On peut rencontrer dans le même globule rouge plusieurs de ces organismes. Au bout d'un certain temps, se forment aux dépens de l'hémoglobine, à l'intérieur du *Plasmodium*, de fines granulations pigmentaires d'un brun foncé. Ces grains sont doués de mouvements très actifs; ils semblent danser au milieu de la masse protoplasmique. À ce moment le parasite présente des mouvements amiboïdes très prononcés; il est moins réfringent et souvent très difficile à bien délimiter, son contour ayant perdu beaucoup de sa netteté primitive.

Si l'Hématozoaire est mis en liberté dans le sérum à ce stade, par suite de l'éclatement accidentel du globule, il a l'aspect d'une petite masse claire, pigmentée, qui peut se diviser, restant unie par un mince filet protoplasmique, et qui devient de plus en plus pâle, puis, bientôt, tout à fait indistincte.

Au bout de vingt-quatre heures environ, le parasite occupe à peu près la moitié du globule rouge. Ce dernier augmente de volume et perd graduellement sa coloration première. Les mouvements amiboïdes sont moins actifs et le pigment devient de plus en plus apparent. Après quarante heures, le *Plasmodium* a atteint la taille d'un globule rouge normal; il envahit presque complètement le globule parasité, dont il ne reste qu'un anneau très pâle.

Le schizonte du *Plasmodium vivax* est une masse sphérique transparente, de diamètre sensiblement plus grand qu'un globule rouge normal. A son intérieur se trouvent des grains très fins et très mobiles de pigment brun clair. Au moment de la schizogonie, le pigment se réunit au centre du schizonte pour former une masse assez compacte et on

aperçoit un commencement de segmentation à la périphérie de l'organisme qui devient crénelé. Cette segmentation se continue à la périphérie de la sphère, en calotte sphérique, ce qui donne à l'organisme l'aspect d'une mûre. Enfin 15 à 20 mérozoïtes sont mis en liberté tandis que le pigment reste libre dans le sang. La schizogonie s'accomplit en quarante-huit heures; il en résulte par conséquent la fièvre tierce. Elle s'opère dans le sang périphérique, mais également dans le sang des organes, et particulièrement de la rate.

Quelquefois on voit apparaître au milieu de l'organisme de petites vacuoles rondes. Le schizonte se déforme et les mouvements du pigment cessent. Les vacuoles sont parfois assez volumineuses, mais dans tous les cas il s'agit d'un processus de dégénérescence du parasite.

Les gamètes, mâle et femelle, sont fort semblables entre eux; ils sont sphériques, ce qui constitue le principal caractère du genre *Plasmodium*. Ils se distinguent des schizontes adultes par leur pigment dont les granules, un peu plus grossiers ou en forme de bâtonnets, sont doués de mouvements très actifs. Ils peuvent atteindre deux ou trois fois la taille d'un globule rouge.

La production des microgamètes ou spermoïdes se fait de la même manière que chez le *Plasmodium malariae*; on ne peut l'observer également que dans le sang retiré depuis un certain temps des vaisseaux, ou dans l'estomac des *Anopheles*.

Laverania malariae GRASSI et FELETTI, 1890 (Pl. II). — Le jeune *Laverania* ressemble beaucoup aux organismes précédents du même âge, bien qu'il soit plus petit. Il est généralement sphérique et réfringent, souvent plus réfringent sur ses bords qu'à sa partie médiane; cela tient à ce que le parasite est plus épais à la périphérie qu'au centre, ce qui permet d'apercevoir à travers le milieu de l'organisme une

portion de globule rouge. Quelquefois même, le parasite est si mince à sa partie médiane qu'il a l'apparence d'un anneau. Ses mouvements amiboïdes sont très actifs et sa forme change continuellement. Il arrive fréquemment que deux ou plusieurs Hématozoaires habitent le même globule et on peut assister à leur conjugaison.

Le pigment, absent dans les formes jeunes, apparaît au bout d'un temps variable, suivant les cas ; il est peu abondant et se présente sous la forme de grains généralement très fins. Ces grains sont peu mobiles et se disposent de préférence sur les bords du parasite.

Les globules parasités sont ordinairement peu déformés, quelquefois ils sont hypertrophiés, mais le plus souvent ils tendent à se rétracter. Leur coloration reste à peu près normale. On en voit parfois dont les bords sont crénelés.

Les schizontes adultes sont plus petits que ceux des autres espèces ; ils n'atteignent pas beaucoup plus de la moitié de la dimension d'un globule rouge et le pigment est ordinairement réuni en une masse compacte au centre du parasite. Le schizonte segmenté n'a pas une forme aussi bien définie que dans les espèces précédentes ; on ne peut le comparer ni à une marguerite, ni à une mûre. Les mérozoïtes sont plus petits et en nombre très variable ; on en compte généralement 7, 10 ou 12, rarement 15 à 20. Le cycle évolutif est probablement quarante-huit heures, mais la durée de la segmentation peut varier ; elle est quelquefois de vingt-quatre heures ; parfois elle dépasse quarante-huit heures. Le *Laverania malarie* produira donc essentiellement une fièvre tierce à accès très prolongés et souvent accompagnée de phénomènes pernicioeux. Il produit, outre cette tierce maligne, la fièvre quotidienne et la fièvre estivo-automnale de MARCHIAFAVA et de son école, la *bidua* et la quotidienne de BACELLI, la fièvre tropicale de KOCH, etc., ou un mot toutes les fièvres irrégu-

lières. Les schizontes adultes ou en schizogonie sont plus nombreux dans les vaisseaux des organes que dans le sang périphérique.

Il est à remarquer que, dans cette espèce, on rencontre souvent à la fois dans le sang tous les stades de développement du parasite.

Le processus de dégénérescence, dont nous avons déjà parlé et qui consiste dans la vacuolisation de l'organisme, s'observe aussi dans ce genre et cela, chez les formes en croissant aussi bien que chez les formes ovoïdes et sphériques, que nous allons décrire.

Les gamètes ont la forme d'un croissant, ce qui différencie ce genre du genre *Plasmodium*, chez lequel ils sont toujours sphériques ; ils diffèrent aussi des schizontes qui sont sphériques dans les trois espèces. Les croissants sont transparents et pigmentés ; on remarque souvent dans leur concavité une petite masse pâle, limitée par un contour circulaire très net et qui n'est autre qu'un résidu de globule rouge presque complètement absorbé par le parasite. Ces croissants se transforment bientôt en corps ovoïdes, auxquels est accolé quelquefois un reliquat du globule, puis deviennent sphériques. Ces transformations sont les mêmes pour les gamètes mâles et femelles, cependant le pigment est généralement ramassé au centre de l'organisme dans les gamètes femelles et disséminé dans tout le protoplasma dans les gamètes mâles. Ceux-ci donnent naissance à des microgamètes ou flagella, qui peuvent être produits artificiellement en dehors du corps de l'Homme, comme dans les espèces précédentes, mais qui ne se forment normalement qu'après l'ingestion des gamètes par les Moustiques.

Caractères différentiels des deux genres et des trois espèces d'Hématozoaires du paludisme.

PLASMODIUM		LAVERANIA	
GENRES	Sphériques.		En forme de croissants.
GAMÈTES			
ESPÈCES	P. malariae.	P. vivax.	L. malariae.
FORMES JEUNES	Mouvements amiboïdes très lents. Réfringentes; contour très net.	Mouvements amiboïdes beaucoup plus actifs. Moins réfringentes; contour moins distinct.	Mouvements amiboïdes très vifs. Contour net.
SCHIZONTES	Plus petits qu'un globule rouge normal. Courants protoplasmiques lents.	Plus grands qu'un globule rouge normal. Courants protoplasmiques actifs.	De taille environ moitié moindre qu'un globule rouge normal.
PIGMENT	Grains épais, de couleur brun obscure, peu ou pas mobiles.	Grains fins, de couleur brun clair, très mobiles.	Grains peu nombreux, fins et peu mobiles, généralement réunis au centre.
GLOBULES	Rétractés, conservent leur coloration.	Hypertrophiés et de couleur pâle.	Tendent plutôt à se rétracter. Dimension et coloration variables.
SCHIZONTES EN SCHIZOGONIE	En forme de marguerite. Segmentation en secteur sphérique.	En forme de mûre. Segmentation en calotte sphérique.	De forme irrégulière.
NOMBRE DES MÉROZOÏTES	9 à 12 Quelquefois 6 ou 14.	15 à 20.	Variable : 7, 10, 12, rarement 15, 20 ; plus petits.
ÉVOLUTION	72 heures.	48 heures.	Irrégulière; 24, 48 heures, plus ou moins.
GAMÈTES	Sphériques, plus grands que les schizontes atteignent de 1/2 à 2 fois la taille d'un globule. Pigment plus mobile que celui des schizontes.	Sphériques, atteignent 2 à 3 fois la taille d'un globule. Pigment mobile à grains plus grossiers que dans les schizontes.	En forme de croissants. Pigment mobile disposé tantôt autour du noyau, tantôt dans tous l'organisme.
FIÈVRE	Produit la fièvre quarte, simple, double ou triple.	Produit la fièvre tierce, simple ou double.	Produit la fièvre pernicieuse, quotidienne, tierce maligne, et estivo-automnale.

PHYSIOLOGIE

Les Hématozoaires du paludisme vivent en parasites à l'intérieur des hématies de l'Homme. Ils sont bien situés à l'intérieur des globules et non à la surface, comme on l'avait cru tout d'abord. En effet, le contour du parasite est pâle, quelquefois indistinct et, en faisant varier le foyer du microscope, il est facile de se rendre compte qu'on aperçoit l'organisme à travers une portion de la substance de l'hématie. De plus, on n'observe jamais un pseudopode qui dépasse le contour du globule, ce qui arriverait fréquemment si le parasite était à l'extérieur. Enfin, la nature intra-globulaire des Hématozoaires apparaît surtout avec netteté quand le globule se rompt accidentellement, sous l'action d'une pression trop forte par exemple. On voit alors le parasite s'échapper par l'ouverture artificielle, en même temps que la matière colorante du globule.

Les Hématozoaires se nourrissent par simple osmose dans le milieu essentiellement nutritif où ils se trouvent. Sous leur influence, le globule rouge se décolore, se rétracte ou s'hypertrophie. Les grains de pigment dont ils se remplissent, en grandissant, proviennent de l'hémoglobine de l'hématie dégénérée. Ils émettent et rentrent leurs pseudopodes, exécutant des mouvements amiboïdes plus ou moins actifs, suivant les espèces.

Il arrive assez fréquemment qu'on rencontre dans le même globule deux ou plusieurs Hématozoaires. Dans ce cas, deux habitants de la même hématie peuvent s'unir et de cette conjugaison résulte un seul parasite qui continue à s'accroître.

Ces organismes arrivent en quelques jours à l'état adulte. Le temps qui leur est nécessaire pour évoluer complètement varie d'ailleurs suivant les espèces.

Nous verrons dans un autre chapitre tout ce qui a trait à leur reproduction; disons seulement qu'ils ne s'enkystent

jamais dans le sang de l'Homme, d'où le nom de *Gymnosporidies*, qui leur a été donné par A. LABBÉ.

STRUCTURE HISTOLOGIQUE

Grâce à la méthode de ROMANOVSKY, modifiée ou non, on connaît bien maintenant la structure des Hématozoaires.

La paroi extérieure se compose seulement d'une bordure continue qui constitue la membrane protoplasmique sous sa forme la plus simple.

Le protoplasma, coloré en bleu, comprend un ectoplasme et un endoplasme légèrement vacuolaire. C'est à l'intérieur du protoplasma que se trouvent des granulations brunes de pigment résultant de la dégénérescence, de l'hémoglobine dont l'Hématozoaire s'est nourri. Ce pigment est d'ailleurs aussi visible sur l'organisme vivant et nous avons déjà signalé les variétés de forme et de coloration qu'il présente chez les différentes espèces de parasites.

Le noyau est rond, volumineux, peu coloré, et ressemble assez à une vacuole. Il est entouré d'une membrane nucléaire. Dans ce noyau formé d'un plasma hyalin se trouvent quelques granulations de substance chromatique colorées en carmin, ce sont les nucléoles.

Les microgamétocytes ou corps flagellés sont plus difficiles à colorer. Ils se présentent sous l'aspect d'une masse protoplasmique colorée en bleu, d'où partent des flagella ou microgamètes colorés en carmin. C'est qu'en effet la substance chromatique tout entière est condensée dans les microgamètes.

EXPLICATION DES PLANCHES II ET III

PLANCHE II

I. — *Plasmodium malariae*. A, globule rouge sain; B, C, D, formes jeunes avec ou sans pigment; E, schizonte intraglobulaire; F, schizonte libre; G, H, schizogonie; I, mérozoïtes libres avec pigment également libre; K, microgamétocyte avec quatre microgamètes.

II. — *Plasmodium vivax*. — A, globule rouge sain; B, C, D, formes jeunes avec ou sans pigment; E, F, schizontes intraglobulaire et libre; G, H, schizogonie; I, mérozoïtes libres; K, microgamétocyte avec quatre microgamètes.

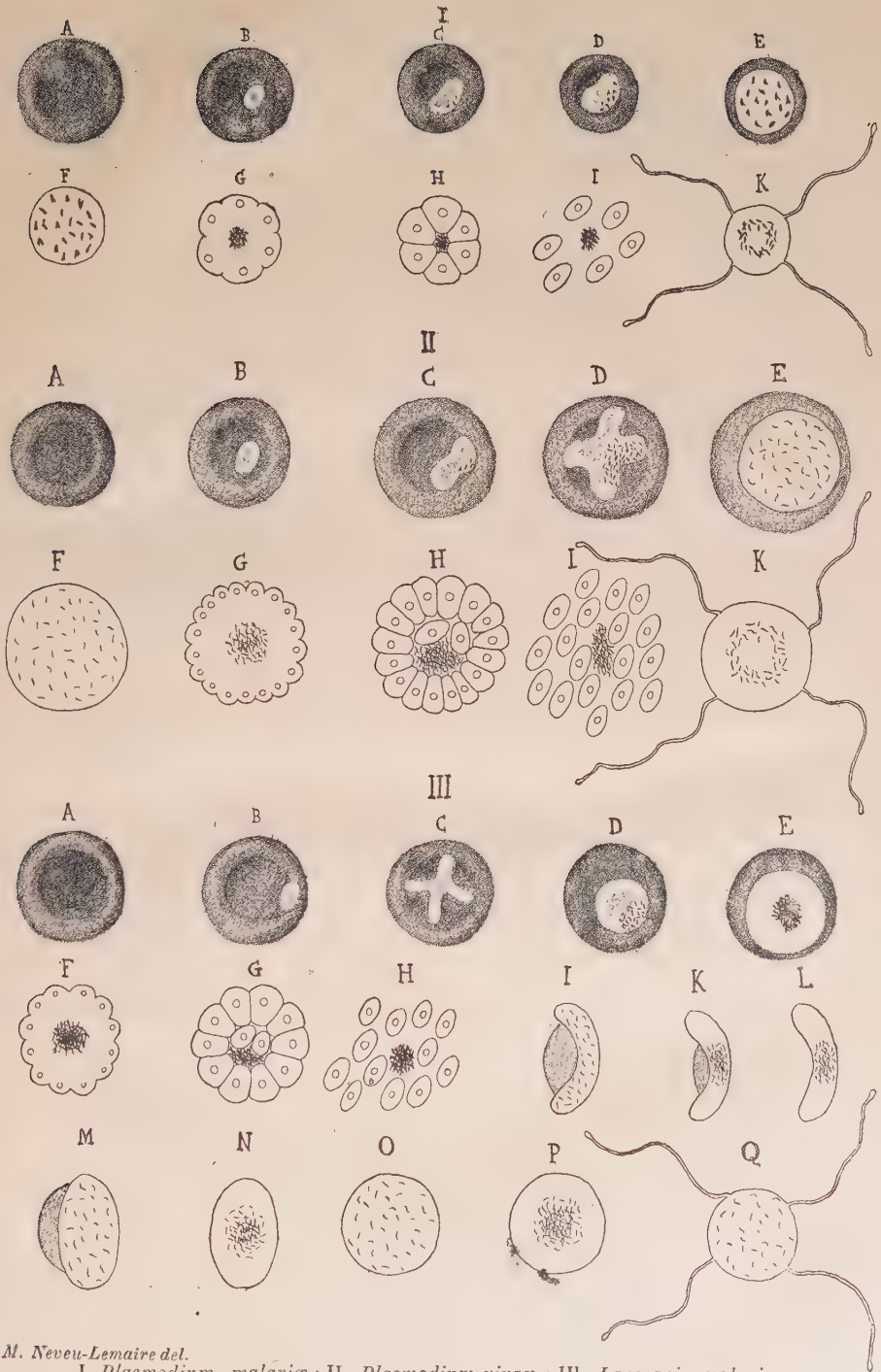
III. — *Laverania malariae*. A, globule rouge sain; B, C, formes jeunes non pigmentées; D, forme jeune pigmentée; E, schizonte; F, G, schizogonie; H, mérozoïtes libres; I, gamètes ♂ en forme de croissant, avec une portion de globule rouge dans sa concavité; M, O, gamètes ♂ libres ovoïde, puis sphérique; Q gamète ♂ ou microgamétocyte avec quatre microgamètes; K, L, N, P, gamètes ♀ ou macrogamètes, d'abord en forme de croissant, puis ovoïde et enfin sphérique.

PLANCHE III

Evolution de *Laverania malariae* dans le sang de l'Homme et dans le corps de l'*Anopheles*. A, globule rouge sain; B, C, D, E, F, G, H, I, K, schizogonie; B, C, D, E, F, formes jeunes amiboïdes intraglobulaires, dans chacune desquelles on voit un fragment de substance chromatique; le pigment n'apparaît sous forme de petits grains fins que dans les figures E et F; G, schizonte; H, I, schizogonie; K, mérozoïtes libres avec masse chromatique au centre; ils pénétreront chacun dans un globule sain.

F', G', G'', H', H' P', P', K', K'', L, M, N, O, P, Q, R, S, T, sporogonie; les formes F', G', G'', H', H'', P' P' se rencontrent dans le sang de l'Homme, toutes les autres se trouvent exclusivement dans le corps de l'*Anopheles*; F', forme en croissant intra-globulaire; G', H', I, gamètes ♂; G'', H'', P'', gamètes ♀; K', gamète ♂ avec quatre microgamètes, qui contiennent toute la substance chromatique; K'', macrogamète avec la substance chromatique au centre; L, fécondation qui se produit dans l'estomac de l'*Anopheles*; M, un microgamète a pénétré à l'intérieur du macrogamète et il y a eu fusion de la substance chromatique des deux éléments; N, zygote vermiforme qui traversera la paroi stomacale de l'*Anopheles*; O, zygote enkysté dans la couche musculeuse de l'estomac de l'Insecte; P, Q, R, le kystegrossit, le protoplasma se segmente et la substance chromatique également fragmentée se porte à la périphérie de chaque masse protoplasmique; S, kyste mûr rempli de sporozoïtes; T, sporozoïtes libres, que l'on rencontre dans la cavité générale, puis dans les glandes salivaires de l'*Anopheles* et qui, inoculés dans le sang de l'Homme, envahiront les globules rouges.

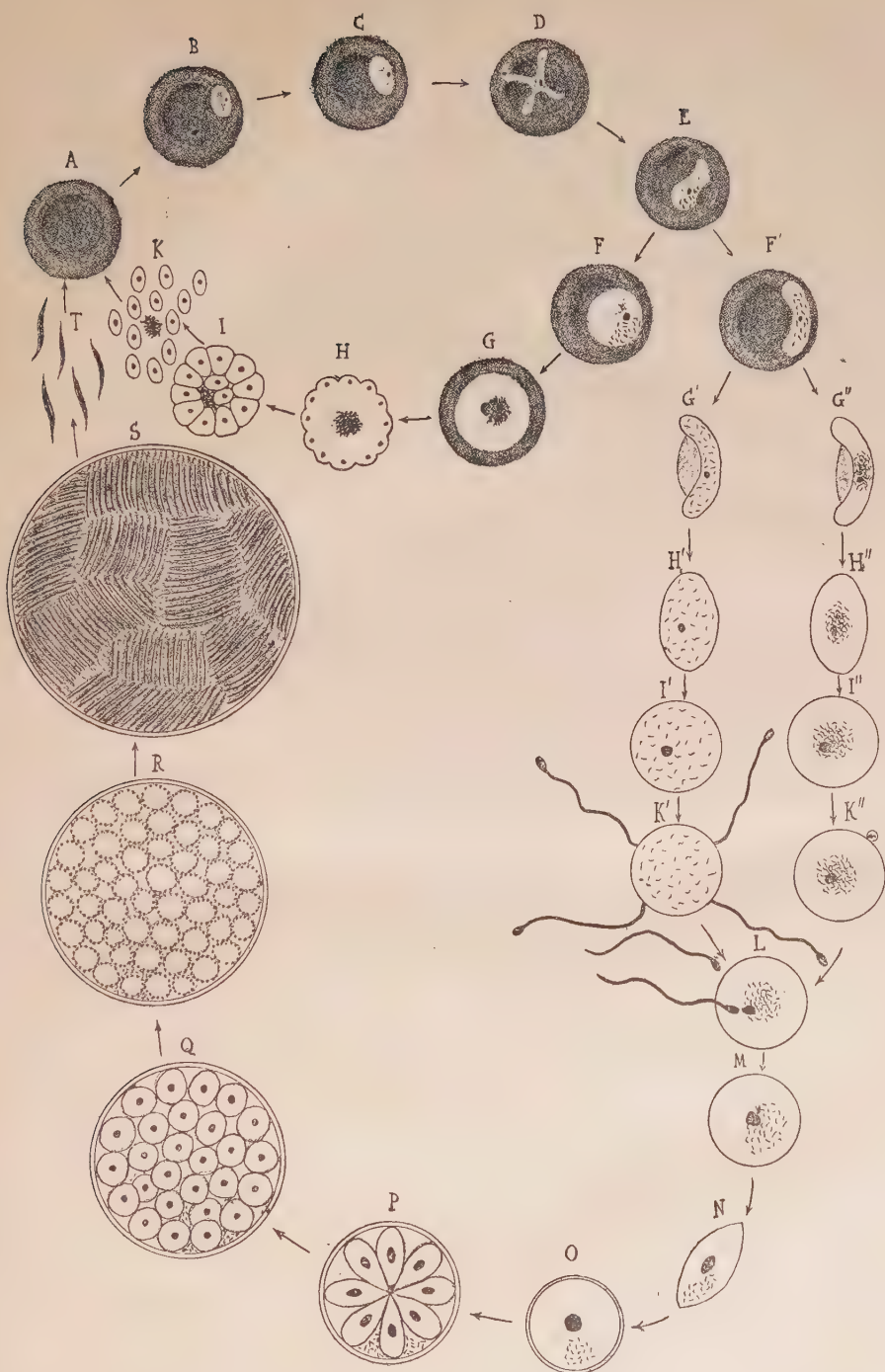
PLANCHE II.



M. Neveu-Lemaire del.

I. *Plasmodium malariae*; II. *Plasmodium vivax*; III. *Laverania malariae*.

PLANCHE III.



M. Neveu-Lemaître del.

Evolution de *Laverania malarie*.

CHAPITRE II

Evolution des Hématozoaires du paludisme

Il y a deux modes de reproduction :

1^o La reproduction asexuée ou par spores, dans le sang de l'Homme, c'est le mode endogène, appelé encore *schizogonie* et *monogonie*.

2^o La reproduction sexuée, qui se fait hors du corps de l'Homme, dans le tube digestif de certains Moustiques, c'est le mode exogène, appelé encore *sporogonie* et *amphigonie*.

SCHIZOGONIE

Nous avons déjà, en décrivant les Hématozoaires, indiqué comment, dans chaque espèce, se produisait la sporulation. Examinons maintenant d'une façon plus précise la manière dont s'accomplit cet acte, sans revenir sur les particularités qui caractérisent les différentes espèces.

Quand le *schizonte* (*mononte* ou *sporocyte*) entre en schizogonie, son noyau se divise en un certain nombre de noyaux plus petits qui se portent à la périphérie. Chaque noyau fille renferme quelques nucléoles et est entouré d'une masse cytoplasmique dont il occupe le centre. Le protoplasma se divise au moyen d'incisures et forme les *mérozoïtes* appelés aussi *spores* ou *sporozoïtes* et disposés à la surface d'un amas résiduel inutilisé. Pendant ce temps, le pigment, qui était disséminé dans le schizonte, s'est anassé au centre. A ce moment, chaque mérozoïte a tout à fait l'aspect d'une for-

me jeune, il comprend une zone bleue à la périphérie et une zone pâle au centre avec la substance chromatique à son intérieur. Les mérozoïtes sortent alors du globule qui éclate et se répandent dans le plasma sanguin ainsi que la masse pigmentaire accumulée au centre. Ils s'accolent aux globules rouges, pénètrent à leur intérieur, se chargent de pigment et ne tardent pas à arriver à l'état de schizontes adultes. La schizogonie se reproduit ainsi un grand nombre de fois (Pl. III, A à K).

SPOROGENIE

1^o *Technique; examen des Moustiques.* — Ce second mode de reproduction n'a plus lieu dans le sang de l'Homme, mais dans le corps d'un hôte intermédiaire, l'*Anopheles* (fig. 6). Il faut donc, pour l'étudier, recueillir ces Insectes infectés, ou faire piquer par des *Anopheles* non encore contaminés des individus atteints de paludisme. Dans tous les cas, l'examen ne doit porter que sur les Insectes femelles, car les mâles ne piquent pas, la disposition anatomique de leurs pièces buccales ne le leur permettant pas. Nous verrons plus loin comment on les distingue. Les organes des Mousti-

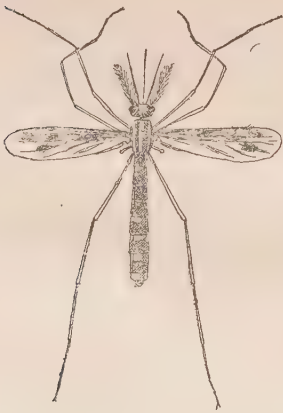


Fig. 6.— *Anopheles claviger*
femelle, très grossi.

ques qu'on doit disséquer et observer sont d'une part l'estomac, d'autre part les glandes salivaires. Sans entrer dans les détails de l'organisation de ces Insectes, nous rappellerons en quelques mots l'anatomie et la structure du tube digestif.

La trompe se compose d'une lèvre inférieure ou labium

(fig. 12, *t*) formant gaine et renfermant six stylets, deux impairs, la lèvre supérieure ou labrum (fig. 12, *l*) et l'hypopharynx (fig. 12, *h*) et quatre pairs, les deux mandibules (fig. 12, *ma*) et les deux mâchoires (fig. 12, *mx*). Latéralement se trouvent deux palpes de la longueur de la trompe: les palpes maxillaires (fig. 12, *p*). La bouche est située à la base de l'hypopharynx; elle se continue par le pharynx et par l'œsophage, qui constituent l'intestin antérieur. De la partie terminale de l'œsophage part un diverticule ventral et médian, assez volumineux qui est l'estomac suceur. Latéralement se trouvent deux diverticules semblables, mais beaucoup plus petits, ce sont les estomacs suceurs accessoires. Puis vient l'intestin moyen ou estomac proprement dit, séparé de l'œsophage par une valvule; il se divise lui-même en deux parties: l'antérieure très rétrécie, la postérieure dilatée, c'est le ventricule chylique. Le tube digestif se continue par l'intestin postérieur ou simplement l'intestin qui se termine par une ampoule rectale. A l'intersection du ventricule chylique et de l'intestin débouchent cinq tubes de Malpighi (fig. 7). Les rapports de ces différents organes avec l'extérieur de

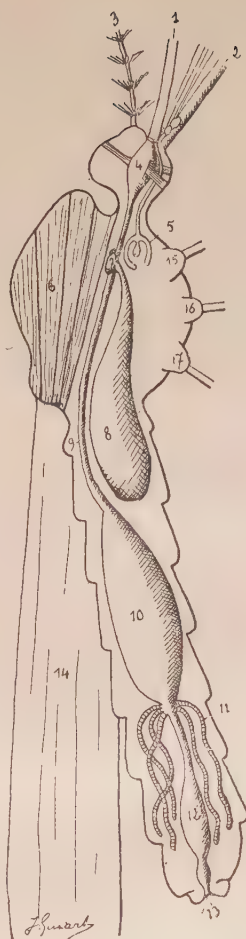


Fig. 7.— Coupe sagittale d'un Moustique montrant l'anatomie et les rapports du tube digestif (d'après J. GUIART). 1, labre et hypopharynx; 2, gaine de la trompe ou labium; 3, antenne; 4, pharynx; 5, glande salivaire; 6, muscles thoraciques; 7, estomacs suceurs accessoires; 8, estomac suceur; 9, partie rétrécie de l'estomac; 10, estomac chylique; 11, tubes de Malpighi; 12, intestin et ampoule rectale; 13, anus; 14, ailes; 15, 16, 17, pattes.

l'Insecte sont les suivants : la limite de l'intestin antérieur et de l'intestin moyen se trouve au niveau de la première paire de pattes ; celle de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur est située environ au niveau de l'intervalle qui se trouve entre le cinquième et le sixième anneau abdominal et la portion dilatée de l'estomac commence à peu près à la partie terminale du deuxième anneau de l'abdomen (fig. 7). Au point de vue histologique, l'estomac est formé, en allant de l'intérieur à l'extérieur, d'un épithélium et d'une tunique élastique et musculaire, dont les fibres internes sont circulaires, et les fibres externes longitudinales. Entre ces deux couches, se trouve du tissu élastique. La membrane amorphe sous-épithéliale, bien observée chez les autres Insectes, est ici difficile à reconnaître.

Les glandes salivaires sont relativement bien développées ; elles aboutissent dans la bouche par un canal excréteur impair résultant de la réunion de deux autres qui déversent le produit de sécrétion de trois lobes séparés : un dorsal, un ventral et un intermédiaire. Les deux premiers sont longs et étroits, celui du milieu est environ moitié plus court et deux fois plus large. Ces glandes sont logées dans le thorax, à la partie antérieure ; elles ne s'étendent pas au delà du point où naît la première paire des pattes. Les tubes sécréteurs sont formés de cellules glandulaires et d'une membrane basale très mince apparemment amorphe. Dans chaque cellule, on remarque une portion basale ou proximale, une autre distale ; la première est formée d'un protoplasma plus dense et contient le noyau, la seconde est constituée essentiellement par la substance sécrétée. Ces détails anatomiques sont empruntés à GRASSI (40), ainsi que l'exposé de la technique qui va suivre.

Quand on veut examiner un Moustique au point de vue des parasites qu'il renferme, on commence par le tuer avec

quelques gouttes de chloroforme, dont on imbibe le tampon d'ouate qui ferme le tube où se trouve l'Insecte. Sans attendre qu'il soit mort, quand il est suffisamment anesthésié, on lui enlève les ailes et les pattes et on le place sur une lame de verre. Pour retirer l'estomac, on se sert de deux aiguilles fines que l'on tient horizontalement. Avec l'une d'elles, on maintient le Moustique en appuyant à l'endroit où se termine le thorax et où commence l'abdomen ; avec l'autre on saisit les deux derniers anneaux de l'abdomen et on tire délicatement. L'estomac se brise au niveau de son union avec l'œsophage et il sort généralement sans difficulté avec l'intestin. On laisse de côté les glandes génitales et les organes annexes qui se présentent souvent en même temps et on examine l'estomac, soit dans la solution physiologique de chlorure de sodium, soit dans la solution de formol composée ainsi :

Formol du commerce.....	2 grammes.
Eau distillée.....	100 —

soit encore dans la solution suivante que l'on filtre avant de s'en servir :

Un blanc d'œuf	
Chlorure de sodium.....	1 gr. 50
Eau distillée.....	250 —

On examine d'abord sous le microscope à un faible grossissement, puis, quand on a trouvé les kystes caractéristiques, on se sert d'un grossissement plus fort ou de l'objectif à immersion. Si l'estomac contient encore du sang, ce qui arrive quand on tue le Moustique peu de temps après qu'il a piqué, on dilacère l'estomac dans la solution physiologique de sel marin ; le sang se répand dans le liquide, on recouvre d'une lamelle et on cherche les parasites.

La dissection de l'estomac peut se faire sans le secours de la loupe, mais celle-ci devient indispensable pour la recherche des glandes salivaires.

Pour cette opération beaucoup plus délicate que la précédente, on tient horizontalement une aiguille et l'on presse sur la partie médiane du thorax ; avec une aiguille semblable, on détache doucement la tête de façon à entraîner avec elle les trois lobes des glandes salivaires. On les examine dans les liquides précédents ; mais il arrive fréquemment que la solution de formol agisse sur le produit de sécrétion des glandes salivaires et le transforme en corpuscules allongés ou en filaments, que l'on peut facilement confondre avec des sporozoïtes altérés. Pour éviter cette confusion, il est préférable de remplacer la solution de formol précédente par celle-ci :

Eau distillée.....	100 grammes.
Formol du commerce.....	2 —
Chlorure de sodium.....	0 gr.,75

On peut encore se servir simplement de la solution de chlorure de sodium à 0,75 p. 100.

Si l'on veut fixer et colorer les tissus, il faut procéder de la manière suivante : après avoir disséqué l'estomac dans la solution physiologique de sel marin, on l'expose pendant une minute aux vapeurs d'acide osmique. On peut le monter immédiatement dans la glycérine ou le colorer préalablement au picro-carmin. On obtient ainsi des préparations que l'on peut conserver assez longtemps ; ce procédé m'a donné de bons résultats.

Pour étudier le parasite au point de vue de l'histologie fine, il est nécessaire de faire des coupes. On isole l'estomac dans une solution concentrée de sublimé, à laquelle on ajoute 0,50 p. 100 d'une solution de chlorure de sodium et on l'y laisse pendant deux heures. On peut aussi fixer l'*Anopheles* en entier, après lui avoir enlevé les ailes et les pattes. On verse sur lui la solution habituelle de sublimé acétique bouillante ; avant que la solution ne soit refroidie, le corps

du Moustique se brise en deux ou trois morceaux, que l'on inclut dans la paraffine. Cette méthode est la meilleure pour déterminer la position du parasite dans le corps de l'Insecte et surtout pour l'étude des glandes salivaires infestées. Ce procédé permet encore d'étudier le sang à l'intérieur de l'estomac à tous les stades de la digestion.

Que l'animal soit fixé en entier, ou que les organes le soient séparément, on fait l'inclusion dans la paraffine et l'on pratique des coupes très fines. On colore ensuite soit à l'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN, soit à l'hémalun.

Les sporozoïtes peuvent encore être colorés par la méthode de ROMANOVSKI. Après que l'estomac a été isolé dans la solution de chlorure de sodium à 0,75 p. 100 on parvient, par une légère pression, à briser la capsule des kystes et à mettre les sporozoïtes en liberté dans le liquide. On recueille alors une goutte de ce liquide sur une lamelle, on sèche, on fixe à l'alcool absolu pendant vingt-cinq minutes, puis on laisse sécher vingt-quatre heures et on colore.

On peut aussi employer cette méthode pour étudier les parasites encore libres dans le sang, avant qu'il ne soit digéré.

2° *Evolution des parasites chez les Moustiques* (Pl. III, G' et G'' à T). — Avant d'exposer les transformations que subissent les Hématozoaires à l'intérieur du corps des *Anopheles*, je crois nécessaire de reproduire, en y ajoutant quelques modifications, un tableau, où GRASSI indique la synonymie des principaux termes employés par les différents auteurs pour désigner les mêmes stades de l'évolution des parasites.

Synonymie des termes employés pour désigner les différentes phases de l'évolution des Hématozoaires

SCHAUDINN-BLANCHARD	HAECKEL-GRASSI	RAY LANKESTER	ROSS	KOCH	ANCIENS AUTEURS
Schizogonie.	Monogonie.	—	—	Endogene Entwicklung.	Sporulation.
Schizonte.	Mononte.	Ondéterspore.	Amœbula or Myxopod, Sporocyte.	—	Plasmodie, Amibe.
Mérozoïte.	Sporozoïte (monogonique).	Nomospore.	Spore.	—	Spore, Amœbula, Gymnospora.
Macrogamète.	GAMÈTES Macrogamète, Macrosprore ou Ooïde. Antéridie. Microgamète, Microspore ou Sper- moïde.	Gynospore.	GAMETOCYTES Macrogamète Microgametocyte. Microgamète.	Weibliches Individuum.	Formes stériles, Sphères libres, Corps sphériques, Corps en croissant, Corps flagellés, Laverania. Flagelles.
Microgamétocyte.		—		—	
Microgamète.		Androspore.		Männliche Individuum, (Spermatozoon).	
Sporogonie.	Amphigonie.	—	—	Exogene Entwicklung.	—
Oocyste, Ookinet, Gopula, Zygote.	Amphionte.	Gametospore.	Zygote.	Würmchen und Coccidienartige Kugel.	—
Sporozoïte.	Sporozoïte (amphigonique).	Gametoklast or Gametoblast.	Blast.	Sichelkeime.	—

Décrivons maintenant l'évolution de *Laverania malaricæ* caractérisé, comme nous l'avons vu, par ses gamètes en forme de croissant.

Un *Anopheles* femelle sain pique un individu atteint de paludisme ; nous savons, en effet, que les mâles ne piquent pas. En même temps que l'*Anopheles* injecte à sa victime le venin, que secrètent ses glandes salivaires, liquide qui a la propriété d'empêcher la coagulation du sang, il absorbe une certaine quantité de sang. Celui-ci renferme, suivant l'époque à laquelle l'individu est piqué, des Hématozoaires à différents stades de développement, soit des formes jeunes à l'intérieur des globules rouges, soit des schizontes, soit des *gamètes*. Les formes amiboïdes intraglobulaires et les schizontes meurent à l'intérieur du tube digestif de l'Insecte et sont digérés, comme le sang qui les contient. Seuls, les gamètes en forme de croissant, dans l'espèce qui nous occupe, vivent et évoluent dans l'estomac de leur nouvel hôte. Là, ces gamètes changent de forme ; ils s'arrondissent et deviennent d'abord ovoïdes, puis sphériques. Il y en a de deux sortes, les gamètes femelles ou *macrogamètes*, et les gamètes mâles ou *microgamétocytes*. Les premiers ne changent pas d'aspect, tandis que les seconds émettent rapidement un nombre variable de *microgamètes* ou flagella, semblables à ceux que nous avons vus se développer artificiellement sur une préparation de sang retiré depuis un certain temps des vaisseaux. Leur nombre varie généralement entre 3 et 5 ; on en trouve quelquefois 1 ou 2, rarement 6 ou 7. Ces microgamètes sont des filaments très grêles et très mobiles, un peu renflés à leur extrémité libre ; ils ont tout à fait l'aspect de spermatozoïdes dont l'extrémité caudale resterait fixée au corps sphérique et qui s'efforceraient par leurs mouvements incessants de se détacher de la cellule qui leur a donné naissance. C'est ce qui arrive très peu de temps après leur formation. Le mi-

crogamète libre est très actif et chemine le long de la muqueuse stomacale. Chemin faisant, il rencontre un macrogamète, s'unit à lui, comme le spermatozoïde s'unit à l'ovule et il se produit une véritable fécondation. Le microgamétocyte privé de ses microgamètes meurt rapidement.

A l'aide de la technique, indiquée précédemment, on peut mettre en évidence la substance chromatique des deux éléments mâle et femelle. Dans le macrogamète, elle forme une petite masse irrégulière, plus ou moins centrale. Quant aux microgamètes, ils ont emporté toute la substance chromatique du microgamétocyte, et au moment de la pénétration de l'un d'eux dans le macrogamète, il y a fusion des deux noyaux, puis contractions vives du protoplasma. L'organisme fécondé ou *zygote* est formé. On voit quelquefois se détacher du macrogamète un petit corps sphérique ressemblant à un globule polaire.

Un zygote jeune se présente comme une petite masse sphérique d'environ 6 μ . qui s'allonge très vite et prend un aspect fusiforme ou vermiforme, ce qui lui permet de pénétrer plus facilement entre les cellules épithéliales de la muqueuse stomacale. Ce corps vermiforme contient du pigment situé tout entier à l'une seulement de ses extrémités. Le zygote, ayant traversé la muqueuse, s'enkyste dans la couche musculieuse de l'estomac et s'arrondit de nouveau; il contient encore quelques grains fins de pigment.

A côté de ces kystes légèrement pigmentés, il n'est pas rare de rencontrer des cellules, de la même grandeur environ, mais d'aspect tout différent : en effet, elles renferment de gros grains d'une substance brun noirâtre, qui ne ressemble en rien au pigment des parasites, et qui occupe la cellule tout entière. Ross a décrit le premier, sous le nom de « *black spores* », ces cellules, qu'il avait observées dans l'estomac des *Culex* infectés par *Hæmamoeba Danilevskyi*

parasite endoglobulaire de certains Oiseaux. Ces mêmes formes se retrouvent dans le tube digestif des *Anopheles* infectés par les Hématozoaires du paludisme. On ne connaît pas encore bien exactement leur rôle. MANSON avait émis l'hypothèse que ces spores noires étaient destinées à la propagation directe des Hématozoaires à l'intérieur des Moustiques sans passer ni par l'Homme ni par les Oiseaux. On pense plutôt aujourd'hui qu'il s'agit simplement de la dégénérescence pigmentaire du zygote.

Quand le zygote continue à évoluer, ce qui est la règle générale, il augmente de volume et soulève la paroi externe de l'estomac de l'*Anopheles*, qui est parsemée de petites tumeurs arrondies (fig. 3), le nombre des kystes, qui évoluent en même temps étant assez considérable.

Les réactifs, mentionnés plus haut, permettent de mettre en évidence la substance chromatique, qui forme une masse assez volumineuse au centre du zygote. Cette masse se divise en fragments qui s'entourent de protoplasma. A mesure que leur nombre augmente, ils diminuent de plus en plus de volume et la substance chromatique se porte à la périphérie, se divisant de plus en plus. Au bout de dix à quinze jours, suivant la température, le kyste a atteint son complet développement et mesure alors 60 à 80 μ . Le pigment a complètement disparu et le kyste est rempli de petits corps effilés à chaque extrémité, formés presque uniquement d'un gros noyau, entouré d'un peu de protoplasma, ce sont les *sporozoïtes* ; il contient en outre un noyau de reliquat. Arrivé à maturité, le kyste se rompt (fig. 4, A) et les sporozoïtes sont mis en liberté en nombre considérable dans la cavité générale de l'*Anopheles* (fig. 4, B). Là ils sont entraînés par le courant circulatoire, lacunaire chez les Insectes, et se répandent partout dans le thorax et jusque dans la tête du Moustique, mais ils se rassemblent tout particulièrement, on ne sait pour quelle

raison, dans les glandes salivaires, dont les cellules sécrétrices et les canaux excréteurs en sont remplis (fig. 5).

Quand l'*Anopheles* ainsi infesté pique un individu sain, il lui injecte dans le sang, avec le produit de sécrétion de ces glandes, un grand nombre de sporozoïtes. Ceux-ci pénètrent dans les globules rouges et se comportent comme les mérozoïtes que nous avons vus naître des schizontes, sans quitter les vaisseaux de l'Homme. Ils se développent dans l'hématie, et prennent la forme amiboïde qui caractérise la forme jeune des Hématozoaires. Le cycle exogène ou sporogonie est ainsi terminé.

Les Hématozoaires du genre *Plasmodium* évoluent d'une manière identique dans le tube digestif et la cavité générale des mêmes *Anopheles*; leurs gamètes seuls diffèrent au début.

L'évolution des Hématozoaires des Oiseaux, du genre *Haemamoeba*, a lieu aussi exactement de la même façon, mais à l'intérieur des *Culex* et non plus des *Anopheles*.

Il résulte de l'exposé précédent que les Hématozoaires du paludisme, à quelque espèce qu'ils appartiennent, présentent des métamorphoses et des migrations de l'Homme à l'*Anopheles* et de l'*Anopheles* à l'Homme, qui peuvent durer indéfiniment, sans qu'il y ait place pour une phase de vie libre sous un état quelconque.

TABLEAU RÉSUMANT L'ÉVOLUTION DES HÉMATOZOAIRES



MOUSTIQUES QUI PROPAGENT LE PALUDISME

Il résulte des travaux que nous avons résumés au chapitre consacré à l'histoire, principalement de ceux de GRASSI, que les Moustiques du genre *Anopheles*, à quelque espèce qu'ils appartiennent, sont, dans l'état actuel de nos connaissances, les seuls qui transmettent le paludisme à l'Homme. Voyons maintenant quelle place ces Insectes occupent dans la classification, comment on peut les distinguer des genres voisins et quel est leur mode de vie; nous verrons, dans le chapitre consacré à la prophylaxie, quels sont les moyens à employer pour se préserver de leurs atteintes et pour les détruire.

La question de la classification, des mœurs, de la récolte et de la conservation des Moustiques a été traitée récemment d'une façon très complète par le professeur BLANCHARD (14), dans son rapport à l'Académie de médecine au nom de la Commission du paludisme, aussi nous contenterons-nous de rappeler les points principaux.

Les *Anopheles* sont des Insectes diptères appartenant au sous-ordre des Nématocères et à la famille des Culicidæ.

Les *Diptères* sont des Insectes à pièces buccales disposées pour sucer et pour piquer, à prothorax soudé, à ailes postérieures transformées en balanciers et à métamorphoses complètes.

Les *Nématocères* ont le corps mou, allongé, les antennes pluriarticulées, filiformes et quelquefois touffues chez les mâles. Les pattes sont longues et grêles, les ailes grandes, tantôt nues, tantôt velues. Les palpes sont longs, composés de quatre ou cinq articles. La trompe courte et charnue ou filiforme est souvent armée de piquants sétiformes. Les balanciers sont libres; l'abdomen comprend de sept à neuf articles. Les larves ont une tête différenciée (eucephala), rarement une gaine maxillaire rétractile. Les larves se trans-

forment en nymphes immobiles ou mobiles. Ces dernières ont des trachées branchiales sur le cou et à la queue. L'Insecte éclos continue à flotter sur l'enveloppe vide de la nymphe jusqu'à ce qu'il puisse se servir de ses ailes (1).

La famille des *Culicidæ* a été ainsi caractérisée par ROBINEAU-DESVOIDY en 1827 : Petits Diptères nématocères à trompe longue et cornée, à larves et nymphes aquatiques, bien connus par leurs habitudes sanguinaires.

La famille des *Culicidæ* (2) comprend actuellement douze genres renfermant environ 250 espèces. Les douze genres sont :

- 1° *Culex* LINNÉ, 1761 ;
- 2° *Anopheles* MEIGEN, 1818 ;
- 3° *Aedes* MEIGEN, 1818 ;
- 4° *Sabethes* ROBINEAU-DESVOIDY, 1827 ;
- 5° *Megarhinus* ROBINEAU-DESVOIDY, 1827 ;
- 6° *Psorophora* ROBINEAU-DESVOIDY, 1827 ;
- 7° *Ochlerotatus* LYNCH ARRIBALZAGA, 1891 ;
- 8° *Tæniorhynchus* LYNCH ARRIBALZAGA, 1891 ;
- 9° *Ianthinosoma* LYNCH ARRIBALZAGA, 1891 ;
- 10° *Heteronychia* LYNCH ARRIBALZAGA, 1891 ;
- 11° *Uranotænia* LYNCH ARRIBALZAGA, 1891 ;
- 12° *Hæmagogus* WILLISTON, 1896.

Les six derniers genres sont encore mal définis ; comme le fait justement remarquer FICALBI, les genres *Ochlerotatus*, *Tæniorhynchus*, *Ianthinosoma* et *Heteronychia* se rapprochent beaucoup du genre *Culex* et le genre *Uranotænia* du genre *Aedes*. Le genre *Hæmagogus* semble aussi très voisin du genre *Aedes*. Aussi ne donnerons-nous que les caractères

(1) CLAUSS, *Eléments de Zoologie*. Traduction par G. MOQUIN-TANDON, Paris, 1889.

(2) Certains auteurs font rentrer dans cette famille les genres *Corethra* MEIGEN, 1803 et *Mochlonyx* LÆW, 1844, mais, bien que leurs ailes ressemblent beaucoup à celles des vrais *Culicidés*, ils en diffèrent complètement par leur trompe très courte.

différentiels des six premiers genres dans le tableau dichotomique suivant :

- Trompe très longue, toujours plus longue que la tête et le thorax réunis. Extrémité de la trompe..... 1,2.
1. Infléchie vers le bas..... *Megarhinus*.
2. Droite. Palpes maxillaires..... 3,4,5.
3. Très courts dans les deux sexes..... *Aëdes*.
4. Aussi longs ou plus longs que la trompe dans les deux sexes..... *Anopheles*.
5. A peu près aussi longs que la trompe chez le mâle, très courts chez la femelle..... 6,7.
6. Appendice préstigmatique de chaque côté du prothorax..... *Psorophora*.
7. Pas d'appendice sur le prothorax..... 8,9.
8. Teintes peu brillantes, pattes non hirsutes..... *Culex*.
9. Teintes métalliques sombres, pattes hirsutes. *Sabethes*.

Les différentes espèces appartenant aux douze genres signalés plus haut se répartissent de la manière suivante dans les cinq parties du monde. Les chiffres entre parenthèse doivent venir en déduction de chaque total; ils se rapportent à des espèces communes à plusieurs régions et déjà entrées en ligne de compte :

	Europe	Asie	Afrique	Amérique du Nord. du Sud.		Océanie	Totaux
<i>Culex</i>	52	13 (2)	17 (5)	30 (3)	25	45	172
<i>Anopheles</i>	4	3	7 (2)	8 (2)	3	8	29
<i>Aëdes</i>	2	»	»	4	1	1	8
<i>Sabethes</i>	»	»	»	»	2	»	2
<i>Megarhinus</i>	»	2	»	3	4 (1)	6 (1)	13
<i>Psorophora</i>	»	»	»	2	2 (1)	»	3
<i>Ochlerotatus</i>	»	»	»	»	2	»	2
<i>Teniorhynchus</i> ..	»	»	»	»	3	»	3
<i>Ianthinosoma</i>	»	»	»	»	2	»	2
<i>Heteronychia</i>	»	»	»	»	1	»	1
<i>Uranotenia</i>	»	»	»	»	2	»	2
<i>Hemagogus</i>	»	»	»	1	»	»	1
Totaux.....	58	16	17	43	45	59	238

En examinant le tableau précédent, on peut voir que les genres *Culex*, *Anopheles* et *Aedes* sont les trois seuls européens; tous les autres sont exotiques. On remarque encore que les deux premiers genres renferment beaucoup plus d'espèces que tous les autres et que ces espèces sont réparties dans toutes les parties du monde. Au point de vue pratique, c'est donc entre les genres *Culex* et *Anopheles* qu'il s'agit d'établir une distinction, le premier ne transmettant pas le

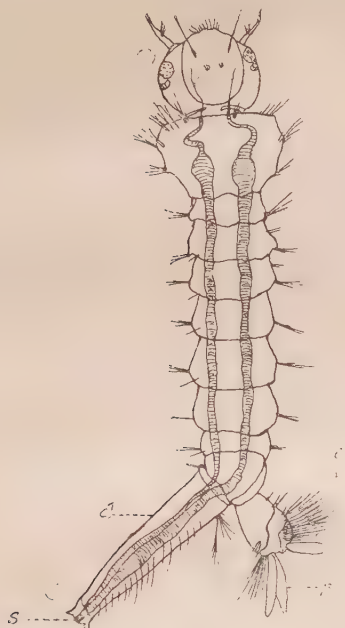


Fig. — 8. — Larve de *Culex annulatus* vue d'en haut (d'après MEINERT).
a, tube respiratoire; e, éventail natatoire; p, papilles anales, s, stigmates.

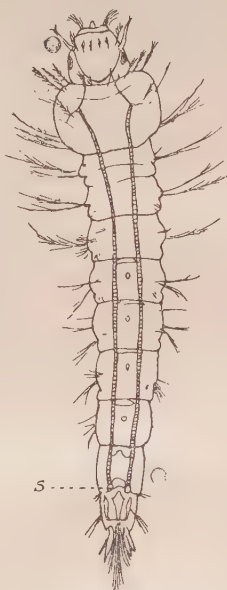


Fig. 9. — Larve d'*Anopheles claviger* vue d'en haut (d'après MEINERT).
s, stigmates.

paludisme à l'Homme, le second pouvant lui inoculer les Hématozoaires. Or cette distinction ne présente pas de grandes difficultés; considérons successivement les larves et les adultes.

Les larves sont aquatiques et très mobiles dans l'eau. Cel-

les des *Culex* présentent à la partie postérieure du corps un prolongement impair, à l'extrémité duquel viennent s'ouvrir les deux stigmates où aboutissent les deux gros troncs trachéens qui parcourent le corps d'un bout à l'autre (fig. 8). Il en résulte que, pour respirer, ces larves se tiennent dans l'eau la tête en bas, n'étant en contact avec la surface que

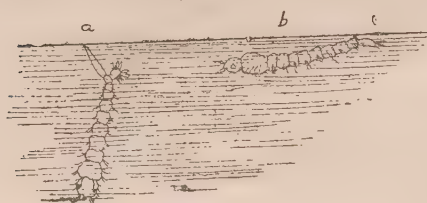


Fig. 10. — Attitude des larves respirant à la surface de l'eau. *a*, *Culex*; *b*, *Anopheles*.

par l'extrémité de ce tube respiratoire (fig. 10, *a*). Les larves des *Anopheles* ne présentent rien de semblable et les trachées viennent s'ouvrir simplement par deux orifices très rapprochés

l'un de l'autre à la partie terminale du corps, mais dorsale-

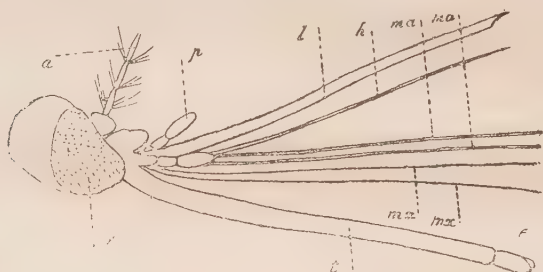


Fig. 11. — Pièces buccales de *Culex pipiens* femelle, vue de profil (d'après FICALBI). Les stylets sont sortis de la gaine et écartés les uns des autres. *a*, antenne tronquée après le quatrième article; *h*, hypopharynx; *l*, labre; *ma*, mandibules; *mx*, mâchoires; *o*, œil; *p*, palpes maxillaires; *t*, labium ou gaine de la trompe.

ment (fig. 9), de sorte que, pour respirer, ces larves gardent dans l'eau une position à peu près horizontale et restent parallèles à la surface (fig. 10, *b*).

Les adultes mâles se reconnaissent toujours facilement à leurs antennes et à leurs longs palpes garnis de poils, ce qui leur donne l'aspect de petites plumes d'Oiseaux. Chez les

Culex, les palpes maxillaires sont plus longs que la trompe; chez les *Anopheles*, ils ne dépassent guère la longueur de la trompe. Les femelles au contraire ont peu de poils aux antennes et encore moins aux palpes. Ceux-ci sont beaucoup plus petits que la trompe chez les *Culex* (fig. 11) et de la même longueur que la trompe chez les *Anopheles* (fig. 12), de sorte que, à première vue, il est facile de distinguer un *Culex* femelle d'un *Anopheles* du même sexe. La tête des *Culex* porte un seul appendice, qui est la trompe, car les deux palpes se voient à peine; la tête des *Anopheles* porte trois appendices d'égale longueur, celui du milieu est la trompe, les latéraux sont les palpes maxillaires. On peut encore les distinguer à la manière

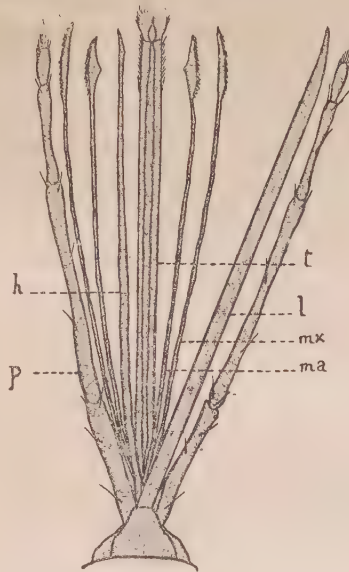


Fig. 12. — Pièces buccales d'*Anopheles claviger* femelle, vue d'en haut (d'après GRASSI). Les stylets sont sortis de la gaine et écartés les uns des autres. *h*, hypopharynx; *l*, labre; *ma*, mandibules; *mx*, mâchoires; *p*, palpes maxillaires; *t*, labium ou gaine de la trompe.

dont ils se tiennent à l'état de repos sur une surface plane telle qu'une fenêtre ou un mur par exemple. Généralement, chez les *Culex*, le corps est sensiblement parallèle au plan qui les supporte; chez les *Anopheles*, il forme avec ce plan un angle très aigu ayant pour sommet la trompe de l'Insecte.

Mais, comme l'ont fait remarquer GRASSI, SAMBON et LOW (136), cette position est loin d'être constante; elle varie dans des limites assez étendues selon que la paroi plane est verticale, horizontale ou que les Insectes sont suspendus au

plafond d'une chambre. Néanmoins, avec un peu d'habitude, on peut reconnaître immédiatement un *Culex* d'un *Anopheles*, car ils diffèrent non seulement par la manière dont ils se posent, mais encore par la forme de leur corps. Si l'on fait passer une ligne droite par la tête et le thorax de l'Insecte et une autre par l'abdomen, ces deux lignes se rencontrent en formant un angle beaucoup plus aigu chez les *Culex* que chez les *Anopheles*; en d'autres termes, l'abdomen est infléchi sur le thorax chez les *Culex*, tandis qu'il se continue presque directement avec lui chez les *Anopheles*.

Les *Anopheles* sont désignés vulgairement comme tous les autres représentants de la famille des Culicidés, sous les noms de Moustiques, Cousins et Mosquitos ou Maringouins en Amérique. Leur genre de vie est à peu près le même que celui des autres Moustiques.

Ils pondent leurs œufs à la surface des eaux stagnantes des mares ou des étangs. Ceux-ci surnagent, disposés soit en rubans (*A. Claviger*), soit en étoiles (*A. bifurcatus*). Ils sont probablement orientés de différentes manières chez les autres espèces, mais la disposition particulière à chacune d'elles est encore inconnue.

Au bout de deux jours, la larve éclot et grandit rapidement, après une série de mues successives. Elle a un aspect vermiciforme, une tête distincte, mobile et plus large que longue. Le premier anneau thoracique est plus large que le reste du corps. Le septième et dernier anneau de l'abdomen se termine par une touffe de soies natatoires. Entre le dernier et l'avant-dernier anneau se trouvent à la face dorsale, deux orifices à chacun desquels aboutit un gros tronc trachéen; ce sont les stigmates (fig. 9). Nous avons déjà indiqué la position que prennent les larves d'*Anopheles* quand elles viennent respirer à la surface de l'eau. Dès qu'on l'agite, elles regagnent le fond avec une grande célérité et par une série

de soubresauts, et reviennent à la surface quand toute agitation a cessé. La bouche de la larve est munie d'organes rotatoires, qui lui permettent de se nourrir aux dépens des particules alimentaires en suspension dans l'eau.

Environ quinze jours après l'éclosion, la larve se transforme en nymphe. Celle-ci est également aquatique, mais ne prend plus aucune nourriture. Sa tête est volumineuse et infléchie sur la face ventrale ce qui lui donne l'aspect d'un point d'interrogation. Sur le sommet de la tête se trouvent deux gros tubes respiratoires, qui aboutissent aux stigmates (fig. 13). Les nymphes respirent également l'air atmosphérique, elles se laissent monter verticalement dans l'eau jusqu'à la surface et quand les stigmates ont été un certain temps en rapport

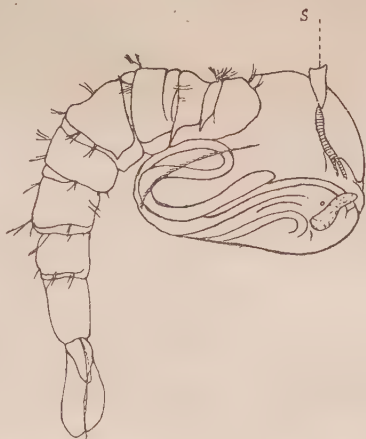


Fig. 13.— Nymphe d'*Anopheles Claviger* (d'après MEINERT). s, tube stigmatifère.



Fig. 14. — Commencement de l'éclosion du Moustique (d'après J. GUIART).
avec l'air, elles agitent brusquement leurs palettes natatoires et s'enfoncent de nouveau dans l'eau.

Au bout de trois à quatre jours, les nymphes demeurent immobiles à la surface de l'eau ; les téguments se dessèchent au contact de l'air, se fendillent et cette déchirure livre pas-



Fig. 15. — Moustique venant d'éclore et prêt à prendre son vol (d'après J. GUIART).

sage à l'Insecte parfait (fig. 14), qui sort lentement, retirant une à une ses pattes, puis ses ailes, sans les mouiller ; il peut

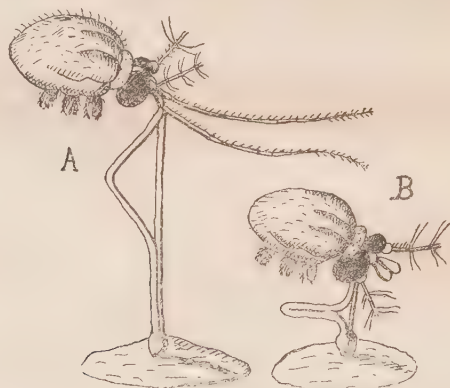


Fig. 16. — Manière dont l'*Anopheles* pique sa victime. A, au début ; B, à la fin.

alors prendre son vol dès qu'il est débarrassé de son enveloppe (fig. 15). Pour que l'Insecte puisse s'envoler, il faut que l'eau soit absolument calme ; si le moindre vent vient l'agiter

au moment où il s'échappe, ses ailes sont mouillées, il ne peut plus voler et meurt rapidement.

Les *Anopheles* adultes, mâles et femelles, se reposent pendant le jour. On les rencontre dans les habitations, les étables, les hangars, les grottes ou les trous situés à l'abri du vent et de la lumière. J'en ai trouvé dans la campagne romaine au milieu d'un tas de foin desséché. Dans les maisons habitées, ils se réfugient sous les lits, les tables, les chaises, dans les armoires, les coins obscurs, les greniers et les caves. Ils ne commencent à voler que le soir, au moment du coucher du soleil et aussi pendant la nuit. C'est alors qu'ils font entendre leur bourdonnement caractéristique et vont piquer leurs victimes (fig. 16). Ils volent toujours à peu de distance du sol et les habitants des régions, où ces Insectes abondent, connaissent bien leurs habitudes. C'est ainsi que j'ai vu dans l'Italie méridionale, aux environs de Pæstum une couchette située sur un arbre assez élevé et établie par un pâtre, obligé de passer la nuit dehors, sachant qu'il était là à l'abri des piqûres des *Anopheles*.

Les Insectes parfaits ne vivent pas très longtemps; les mâles se nourrissent exclusivement du suc des végétaux et meurent après avoir fécondé les femelles. Celles-ci se nourrissent surtout du sang des Mammifères et particulièrement de l'Homme; elles meurent après avoir déposé leurs œufs à la surface de l'eau.

Le cycle complet ne durerait pas plus de 40 à 45 jours d'après CELLI; pour GRASSI, il durerait au moins 52 jours. Aussi ces Insectes peuvent-ils produire plusieurs générations dans la même année.

Je terminerai ce chapitre, en donnant la liste de tous les *Anopheles* connus jusqu'alors, avec leur habitat. Les noms imprimés en caractères gras sont ceux des espèces, où l'on a trouvé le parasite du paludisme. Les autres espèces n'ont jamais été étudiées à ce point de vue.

Liste des Moustiques du genre *Anopheles*.

- A. bifurcatus* (LINNÉ, 1758); { Europe, Algérie, Tunisie, Egypte,
A. claviger FABRICIUS, 1805); { Amérique du Nord.
A. albimanus WIEDEMANN, 1821; Antilles.
A. punctipennis (SAY, 1823); }
A. quinquefasciatus (SAY, 1823); } Amérique du Nord.
A. quadrimaculatus (SAY, 1824); }
A. argyritarsis ROBINEAU-DESVOIDY, 1827; Amérique du Sud orientale.
A. crucians WIEDEMANN, 1828; Amérique du Nord.
A. minutus MACQUARD, 1834; Sierra-Leone.
A. sinensis WIEDEMANN; }
A. pictus LOEW, 1845; } Asie.
A. costalis LOEW, 1845; Sierra-Leone.
A. annuliventris EM. BLANCHARD, 1850; Chili.
A. annulipes WALKER, 1856; Tasmanie.
A. vanus WALKER, 1860; Archipel malais.
A. annulimanus VAN DER WULP, 1867; Amérique du Nord.
A. albitarsis ARRIBALZAGA, 1878; }
A. annulipalpis ARRIBALZAGA, 1878; } Amérique du Sud orientale.
A. annularis VAN DER WULP, 1884; }
A. barbirostris VAN DER WULP, 1884; } Archipel malais.
A. atratipes SKUSE, 1888; }
A. Masteri SKUSE, 1888; } Australie.
A. musivus SKUSE, 1888; }
A. sigmaticus SKUSE, 1888; }
A. pseudopictus GRASSI, 1899; } Italie.
A. superpictus GRASSI, 1899; }
A. Rossii GILLES, 1899; Asie, Indes.
A. funestus GILLES, 1900; Sierra-Leone.
A. Coustani LAVERAN, 1900; Madagascar.

CHAPITRE III

Classification des Hémosporidies; place occupée par les Hématozoaires du paludisme

Il est actuellement très difficile, comme le fait remarquer justement GRASSI dans son dernier travail sur la malaria, de donner une classification complète et définitive des Hémosporidies. Bien des espèces sont encore trop imparfaitement connues, pour qu'il soit permis de leur attribuer une place certaine dans la nomenclature actuelle. Néanmoins, je donnerai ici la classification la plus récente, celle de A. LABBÉ (76), qu'il sera toutefois nécessaire de modifier, sur quelques points. D'accord avec GRASSI, j'insisterai sur certains caractères différentiels, mal connus jusqu'alors, qui permettent de classer d'une façon plus précise les parasites du paludisme.

Les Hématozoaires du paludisme sont des *Protozoaires* (*Protozoa*), c'est-à-dire des animaux unicellulaires; de la classe des *Sporozoaires* (*Sporozoa*) ainsi caractérisée :

Protozoaires mono ou plurinucléés, présentant toujours une couche protoplasmique externe différenciée (ectoplasme ou pellicule); ne présentant jamais, à l'état adulte, ni cils, ni flagelles; ayant une nutrition endosmotique; toujours endoparasites des cellules ou des tissus ou des cavités organiques d'autres animaux; se reproduisant par division et surtout par sporulation. Sporulation produisant directement ou indirectement des sporozoïtes nucléés, amœboïdes ou non.

Les Sporozoaires se divisent en deux légions : les *Cytosporidies* (*Cytosporidia*) et les *Myxosporidies* (*Myxosporidia*).

Les Cytosporidies sont des Sporozoaires, rarement amœboïdes, ordinairement de forme constante, généralement mononucléés; stade initial toujours intracellulaire (cellules épithéliales) ou globules sanguins (hémocyte). Stade d'ac-

croissement ; précédant toujours le stade de sporulation ; sporulation donnant un nombre défini ou indéfini d'archispores, dont chacune fournit une spore ou un sporozoïte. Spore (quand elle existe) sans capsules polaires à filament dévaginable renfermant 1-*n* sporozoïtes non amœboïdes.

Les Cystosporidies comprennent 3 ordres : les *Grégarines* (*Gregarinida*), les *Coccidies* (*Coccidiida*) et les *Hæmosporidies* (*Hæmosporidiida*).

Ce dernier ordre, comme son nom l'indique, renferme des Sporozoaires vivant en parasites habituellement dans les globules du sang des Vertébrés. Il se subdivise en deux sous-ordres : les *Hæmosporidies* (sensu stricto) et les *Gymnosporidies* (*Gymnosporidiida*), qui nous intéressent l'un et l'autre, bien que les Hématozoaires du paludisme n'appartiennent qu'au groupe des *Gymnosporidies*.

HÉMOSPORIDIES

Les Hémosporidies sont des Sporozoaires de très petite taille, vivant dans les hématies ou les leucocytes des Vertébrés à sang froid (1) ; ayant une forme adulte mobile, vermiciforme, pourvue de fibrilles myophaniques, libre dans le sérum ; se reproduisant par sporulation dans des kystes intraglobulaires (cytocytes).

Les Hémosporidies proprement dites comprennent 3 genres :

LANKESTERELLA. — Corps ne dépassant pas les $\frac{3}{4}$ de la longueur du globule sanguin.

CARYOLYSUS. — Corps ne dépassant pas la longueur du globule sanguin.

HÆMOGREGARINA. — Corps souvent le double de la longueur du globule sanguin.

(1) On ne les a pas encore rencontrés chez les Poissons.

1. Gen. LANKESTERELLA LABBÉ (1).

Synonymie : *Drepanidium* LANKESTER, 1882.

Hæmogregarina DANILEVSKY, 1886.

Ce genre comprend 2 espèces (2) :

1. *L. ranarum* (LANKESTER, 1882).

Synonymie : « *Würmchen* » GAULE, 1880.

« *Cytozoen* » GAULE, 1881.

Drepanidium ranarum LANKESTER, 1882.

Hæmogregarina ranarum KRUSE, 1890.

Drepanidium princeps LABBÉ, 1894.

Habite les hématies, les leucocytes, les cellules de la rate, du foie et de la moelle des os de *Rana esculenta* L..

2. *L. monilis* (LABBÉ, 1891).

Synonymie : *Hæmogregarina ranarum* (partim) KRUSE, 1890.

Drepanidium monile LABBÉ, 1894.

Vit dans les globules sanguins de *Rana esculenta* L..

2. Gen. CARYOLYSUS LABBÉ.

Synonymie : *Hæmocytozoon* (partim) DANILEVSKY, 1886.

Hæmogregarina (partim) DANILEVSKY, 1886.

Drepanidium (partim) LABBÉ, 1892.

Karyolysus LABBÉ, 1894.

1 espèce :

C. lacertarum (DANILEVSKY, 1886).

Synonymie : *Hæmocytozoon* DANILEVSKY, 1886.

Hæmogregarina lacertarum DANILEVSKY, 1886.

(1) Le nom générique de *Drepanidium* doit être remplacé, ayant été employé en 1861 par EHRENBURG, pour désigner un Infusoire cilié.

(2) Une troisième espèce a été décrite sous les noms de *Pseudovermiculi* par DANILEVSKY, SAKHAROV et L. PFEIFFER en 1890 et 1891, de *Drepanidium avium* ou *Lankesterella avium* par LABBÉ en 1894 et 1899. Or GRASSI pense qu'il ne s'agit pas d'une espèce particulière, mais simplement des vermicules d'*Halteridium Danilevskyi* (GRASSI et FELETTI 1890). Ces organismes sont en effet parasites des mêmes Oiseaux.

Drepanidium Danilevskyi LABBÉ, 1892.

Karyolysus lacertarum LABBÉ, 1894.

Vit dans les globules sanguins de *Lacerta agilis* L., *L. muralis* (LAUR.), *L. viridis* (LAUR.) et *L. ocellata* DAUD.; cystes dans la rate.

3. Gen. *Hæmogregarina* DANILEVSKY.

Synonymie : *Danilevskya* LABBÉ, 1894.

Danilevskya, Laverania, BILLET, 1895.

3 espèces certaines, 4 incertaines :

1 *H. Lacazei* (LABBÉ).

Synonymie : *Hæmocytozoon clavatum* DANILEVSKY, 1886.

Danilevskya Lacazei LABBÉ, 1894.

Habite les hématies de *Lacerta agilis* L. et de *L. muralis* (LAUR.).

2. *H. Stepanovi* DANILEVSKY, 1885.

Synonymie : *Drepanidium Stepanovi* LABBÉ, 1892.

Danilevskya, Stepanovi LABBÉ, 1894.

Vit chez *Emys orbicularis* (L.), *Trionyx* sp. (Haut Tonkin) et *Testudo marginata* SCHÖPF.

3. *H. magna* (GRASSI et FELETTI).

Synonymie : *Hæmogregarina ranarum* KRUSE, 1890.

Drepanidium magnum GRASSI et FELETTI, 1891.

Drepanidium Krusei LABBÉ, 1892.

Danilevskya Krusei LABBÉ, 1894.

Habite les hématies de *Rana esculenta* L. (Italie).

4. *H. pythonis* (BILLET, 1895).

Synonymie : *Danilevskya pythonis* BILLET, 1895.

Habite les hématies de *Python reticulatus* (SCHNEID.) à Cao Bang (Haut Tonkin).

5. *H. bungari* (BILLET, 1895).

Synonymie : *Laverania bungari* BILLET, 1895.

Habite les hématies de *Bungarus fasciatus* (SCHNEID.) à Cao Bang (Haut Tonkin).

6. *Hæmogregarina* sp. (BILLET, 1895).

Synonymie : *Laverania* sp. BILLET, 1895.

Vit dans les hématies de *Tropidonotus stolatus* (L.) (Haut Tonkin).

7. *H. nasuta* EISEN, 1895.

Vit dans les parois des vaisseaux sanguins et le mésentère d'*Eclipidrilus frigidus* EISEN.

GYMNOSPORIDIES

Les Gymnosporidies sont des Sporozoaires ayant une évolution entièrement intracellulaire, une structure et des mouvements d'Amibes, et se reproduisant par sporulation sans l'adjonction d'aucune membrane kystique.

Les Gymnosporidies comprennent 9 genres :

PLASMODIUM. — Sporozoïtes (mérozoïtes) ovoïdes ou sphéroïdes disposés en un seul groupe et reliés par un reliquat ; granules de mélanine dans le cytoplasma ; gamètes sphériques. Parasite des hématies de l'Homme ; produit les fièvres tierce et quarte. Hôte intermédiaire : *Anopheles*.

LAVERANIA. — Sporozoïtes (mérozoïtes) et granules de mélanine comme dans le genre précédent ; gamètes en forme de croissant. Parasite des hématies de l'Homme ; produit les fièvres irrégulières ou estivo-automnales. Hôte intermédiaire : *Anopheles*.

HEMAMOEBIA. — Sporozoïtes (mérozoïtes) et granules de mélanine comme dans les genres précédents ; gamètes ovaires immobiles. Parasite des hématies de certains Oiseaux. Hôte intermédiaire : *Culex pipiens*.

Ces trois genres présentent des caractères assez semblables pour être groupés dans la même famille naturelle : la famille

des *Hæmamoebidæ*. Les autres genres sont beaucoup plus difficiles à rapprocher les uns des autres.

HALTERIDIUM. — Deux groupes de sporozoïtes ovoïdes ou sphéroïdes, reliés par un reliquat ; pigment mélanique. Parasite des hématies de certains Oiseaux. Hôte intermédiaire inconnu.

POLYCHROMOPHILUS. — Un seul groupe de sporozoïtes reliés par un reliquat ; pigment mélanique. Parasite des hématies de certains Cheiroptères. Hôte intermédiaire inconnu.

ACHROMATICUS. — Caractères voisins de ceux du genre précédent. Pas de pigment.

DACTYLOSOMA. — Peu vivace, protoplasma hyalin, pas de pigment, dimorphe. Sporulation par simple division, en rosace ou en éventail autour d'un reliquat. Pas de flagelles.

CARYOPHAGUS. — Corps amiboïdes nucléés. Sporulation simple ; sporozoïtes groupés comme les méridiens d'une sphère. Pas de reliquat, pas de membrane kystique, pas de flagelles.

CYTAMOEBÆ. — Pseudopodes longs, déliés, filiformes ; très mobiles. Plasma hyalin ou finement granuleux. Jeunes stades fusiformes ou ovalaires. Sporulation moruliforme. Pas de stades à flagelles.

1. Gen. **PLASMODIUM** MARCHIAFAYA et CELLI, 1885.

Synonymie : *Oscillaria* (partim) LAVERAN, 1883.

Hæmatophyllum (partim) METSHNIKOV, 1887.

Hæmatomonas (partim) OSLER, 1887.

Hæmamœba GRASSI et FELETTI, 1890.

Cytozoon, *Polymitus* DANILEVSKY, 1891.

2 espèces :

1, *P. malaricæ* (LAVERAN, 1881).

Synonymie : *Oscillaria malaricæ* (partim) LAVERAN, 1883.

« Corps sphériques, corps à flagelles » (partim)

LAVERAN, 1884.

« *Hématies dégénérées* » (partim) MARCHIAFAVA
et CELLI, 1884.

Hæmatophyllum malarie (partim) METSHNI-
KOV, 1887.

Hæmatomonas malarie (partim) OSLER, 1887.

Plasmodium malarie quartanum GOLGI, 1889.

Hæmamæba malarie GRASSI et FELETTI, 1890.

Cytozoon malarie Hominis, Polymitus (par-
tim) DANILEVSKY, 1891.

Hæmomæba Laverani var. *quartana* LABBÉ,
1894.

Hæmosporidium quartanæ LEVKOVIEZ, 1897.

Hæmamæba malarie var. *parva* LAVERAN,
1900.

Vit dans les hématies de l'Homme. Parasite de la fièvre
quarte.

2. *P. vivax* (GRASSI et FELETTI, 1890).

Synonymie : *Oscillaria malarie* (partim) LAVERAN, 1883.

« *Corps sphériques, corps à flagelles* » (partim)
LAVERAN, 1884.

« *Hématies dégénérées* » (partim) MARCHIAFAVA
et CELLI, 1884.

Hæmatophyllum malarie (partim) METSHNIKOV,
1887.

Hæmatomonas malarie (partim) OSLER, 1887.

Plasmodium malarie var. *tertianum* GOLGI,
1889.

Hæmamæba vivax GRASSI et FELETTI, 1890.

Cytozoon malarie Hominis, Polymitus (par-
tim) DANILEVSKY, 1891.

Hæmamæba Laverani var. *tertiana* LABBÉ,
1894.

Hæmosporidium tertianæ LEVKOVIEZ, 1897.

Hæmamæba malarix var. *magna* LAVERAN, 1900.

Vit dans les hématies de l'Homme. Parasite de la fièvre tierce.

2. Gen. LAVERANIA GRASSI et FELETTI, 1890.

Synonymie : *Oscillaria* (partim) LAVERAN, 1883.

Plasmodium (partim) MARCHIAFAVA et CELLI, 1885.

Hæmatophyllum (partim) METSHNIKOV, 1887.

Hæmatomonas (partim) OSLER, 1887.

Hæmamæba (partim) GRASSI et FELETTI, 1890.

Hæmatozoon, WELCH.

1 espèce :

L. malarix GRASSI et FELETTI, 1890.

Synonymie : *Oscillaria malarix* (partim) LAVERAN, 1883.

« Corps sphériques, corps en croissant, corps à flagelles » LAVERAN, 1884.

« Hématies dégénérées » (partim) MARCHIAFAVA et CELLI, 1884.

Hæmatophyllum malarix (partim) METSHNIKOV, 1887.

Hæmatomonas malarix (partim) OSLER, 1887.

Hæmamæba præcox GRASSI et FELETTI, 1890.

Hæmamæba Laverani (partim) LABBÉ, 1894.

Hæmosporidium undecimanæ, *sedecimanæ*, *vigesimo-tertianæ* LEVKOVIEZ, 1897.

Hæmatozoon falciparum WELCH.

Hæmamæba malarix (partim) LAVERAN, 1898.

Hæmomenas præcox ROSS, 1899.

Plasmodium præcox BLANCHARD, 1900.

Laverania præcox NEVEU-LEMAIRE, 1900.

Vit dans les hématies de l'Homme. Parasite des fièvres irrégulières et estivo-automnales.

3. Gen. *HÆMAMOEBA* GRASSI et FELETTI (1), 1890.

Synonymie : *Pseudovacuolæ*, *Polymitus*, *Pseudospirilles*
DANILEVSKY, 1889.

« Corps sphériques, corps à flagelles, corps en
rosette » (partim) LAVERAN, 1890.

Hæmoproteus KRUSE, 1890.

Cytosporon, *Polymitus malaricæ Avium* DANI-
LEVSKY, 1891.

Proteosoma LABBÉ, 1894.

1 espèce :

1. *H. Danilevskyi* (GRASSI et FELETTI, 1890).

Synonymie : *Pseudovacuolæ*, *Polymitus*, *Pseudospirilles*
DANILEVSKY, 1889.

« Corps sphériques, corps à flagelles, corps
en rosette » (partim) LAVERAN, 1890.

Hæmoproteus Danilevskyi KRUSE, 1890.

Cytosporon malaricæ Avium, *Polymitus* DANI-
LEVSKY, 1891.

HÆMOPROTEUS var. *b* et *c*, CELLI et SANFELICE,
1891.

Hæmamœba relictæ, *subpræcox* GRASSI et FE-
LETTI, 1891.

« *Forme hémamœbienne* » LABBÉ, 1893.

Proteosoma Grassii LABBÉ, 1894.

Vit dans les hématies des Oiseaux suivants : *Falco tinunculus* L. (Rome), *Buteo vulgaris* L. (Italie), *Lanius excubitor* L., *L. senator* L., *L. minor* GM., *Pica caudata* L., *Corvus cornix* L. (Naples), *Passer domesticus* (L.) (Catane), *P. montanus* (L.), *P. hispaniolensis* (TEMM.), *Fringilla cœlebs* L. (Paris, Catane), *Alauda arvensis* L. (Paris, Catane,

(1) *Hæmamœba* GRASSI et FELETTI in *Boll. Accad. Gioenia*, 23 mars 1890, est antérieur à *Hæmoproteus* KRUSE, *Arch. Path. Anat.*, 1890, et doit être conservé comme nom générique.

Rome), *Corvus frugilegus* L. (Russie), *Columba livia* L. (Italie), *Pernis apivorus* (L.), *Pandion haliaetus* (L.), *Milvus nigrans* (BODD.), *Circus æruginosus* (L.), *Asio otus* (L.), *Colæus monedula* (L.).

4. Gen. HALTERIDIUM LABBÉ.

Synonymie : *Pseudovermiculi*, *Polymitus*, *Pseudospirilles* (partim) DANILEVSKY, 1889.

Hæmoproteus (partim) KRUSE, 1890.

« Corps en croissants, à flagelles, sphériques » (partim) LAVERAN, 1890.

Laverania (partim) GRASSI et FELETTI, 1891.

Laverania, *Polymitus* (partim) DANILEVSKY, 1891.

1 espèce :

1. *H. Danilevskyi* (GRASSI et FELETTI, 1890).

Synonymie : *Pseudovacuolæ*, *Pseudospirilles*, *Polymitus*, *Pseudovermiculi* DANILEVSKY, 1889.

« Corps sphériques, en croissant » *Polymitus* LAVERAN, 1890.

Hæmoproteus (partim) KRUSE, 1890.

Laverania Danilevskyi GRASSI et FELETTI, 1890.

Polymitus (partim) DANILEVSKY, 1891.

Laverania malaricæ DANILEVSKY, 1891.

« Forme haltéridienne » LABBÉ, 1893.

Vit dans les hématies des Oiseaux suivants : *Passer domesticus* (L.), *P. montanus* (L.), *Athene noctua* (L.), *Fringilla cœlebs* (L.), *Alanda arvensis* (L.), *Garrulus glandarius* (L.), *Sturnus vulgaris* (L.), *Corvus corax* (L.), *Columba domestica* (L.), *Buteo vulgaris* (L.), *Falco tinnunculus* (L.). *Bubo* sp. (Italie, Allemagne, Russie), *Agelæus phæniceus* (L.), *Melospiza georgiana* (LATH.), *M. fasciata* (GM.), *Corvus americanus* (AUDUB.), *Bubo virginianus* (GM.), *Emberiza miliaria* (L.).

5. Gen. POLYCHROMOPHILUS DIONISI, 1900.

2 espèces :

1. *P. murinus* DIONISI, 1900.

Vit dans les hématies de *Vespertilio murinus* L..

2. *P. melaniferus* DIONISI, 1900.

Vit dans les hématies de *Miniopterus Schreibersii* KHUL.

6. Gen. ACHROMATICUS DIONISI, 1900.

Synonymie : *Hæmamæba* (partim) GRASSI et FELETTI, 1890.

1 espèce certaine et 1 incertaine :

1. *A. vesperuginus* DIONISI, 1900.

Vit dans les hématies des Chauves-Souris du genre *Vesperugo*.

2. *A. subimmaculatus* (GRASSI et FELETTI, 1890).

Synonymie : *Hæmamæba subimmaculata* GRASSI et FELETTI, 1890.

Hæmoproteus Danilevskyi (partim) KRUSE, 1890.

Proteosoma Grassii (partim) LABBÉ, 1894.

Habite les hématies de certains Oiseaux.

7. Gen. DACTYLOSOMA LABBÉ, 1894.

Synonymie : *Hæmogregarina* (partim) KRUSE, 1890.

Drepanidium (partim) LABBÉ, 1891.

Laverania (partim) GRASSI et FELETTI, 1892.

1 espèce :

1. *D. ranarum* (KRUSE, 1890).

Synonymie : *Hæmogregarina ranarum* (partim) KRUSE, 1890.

Drepanidium ranarum (partim) LABBÉ, 1891.

Laverania ranarum (partim) GRASSI et FELETTI, 1892.

Dactylosoma splendens LABBÉ, 1894.

Vit dans les hématies de *Rana esculenta* L..

8 Gen. CARYOPHAGUS STEINHAUS, 1889.

Synonymie : *Karyophagus* STEINHAUS, 1889.

Cytophagus STEINHAUS, 1891.

Coccidium (partim) L. PFEIFFER, 1891.

Acystis LABBÉ, 1894.

3 espèces mal différenciées.

1. *C. tritonis* (STEINHAUS, 1891).

Synonymie : *Coccidium proprium* (partim) L. PFEIFFER, 1891.

Acystis parasitica (partim) LABBÉ, 1894.

Habite les cellules épithéliales de l'intestin de Molge.

2. *C. ranarum* LABBÉ, 1894.

Synonymie : *Karyophagus ranarum* LABBÉ, 1894.

Acystis parasitica (partim) LABBÉ, 1894.

Habite les cellules épithéliales de l'intestin de *Rana esculenta* L..

3. *C. salamandræ* STEINHAUS, 1888.

Synonymie : *Karyophagus salamandræ* STEINHAUS, 1889.

Coccidium proprium (partim) L. PFEIFFER, 1891.

Acystis parasitica (partim) LABBÉ, 1894.

Vit dans les noyaux et quelquefois dans le cytoplasma des cellules épithéliales de l'intestin de *Salamandra maculosa* L..

9. Gen. CYTAMOEBA LABBÉ, 1890.

Synonymie : *Drepanidium* (partim) GABRITSHEVSKY, 1890.

1 espèce :

1. *C. bacterifera* LABBÉ, 1890.

Synonymie : *Drepanidium* (partim) GABRITSHEVSKY, 1890.

Cytamœba ranarum (partim) LABBÉ, 1891.

Vit dans les hématies de *Rana esculenta* L., renferme dans l'endoplasme des Bactéries commensales.

On peut ajouter à cette liste un dixième genre très important au point de vue du rôle qu'il joue en pathologie animale,

c'est le genre *Piroplasma* ainsi caractérisé : Formes amiboïdes rondes ou piriformes associées par paires, tantôt réunies par des travées protoplasmiques, tantôt accolées. Reproduction par division. Sporulation inconnue.

Gen. PIROPLASMA PATTON.

Synonymie : *Pyrosoma* (1) TH. SMITH et KILBORNE, 1893.

Apiosoma (2) WANDOLLECK, 1895.

2 espèces :

1. *P. bigeminum* (TH. SMITH et KILBORNE).

Synonymie : *Pyrosoma bigeminum* TH. SMITH et KILBORNE, 1893.

« Bacille », BILLINGS, 1893.

Vit dans les hématies du Bœuf (*Bos taurus* L.). Cause la fièvre du Texas (Texas fever, Southern Cattle Plague). Se trouve surtout dans les reins, le foie, la rate. Infection par la piqûre de *Boophilus bovis*.

2. *P. Canis* (PIANA et GALLI-VALERIO, 1895).

Synonymie : *Pyrosoma bigeminum* var. *canis* PIANA et GALLI-VALERIO, 1895.

Vit dans les hématies du Chien (*Canis familiaris* L.).

(1) Non PÉRON, 1804.

(2) Non R. BLANCHARD, 1885.

Tableau résumant la Classification des Hémospories.

ORDRE	SOUS-ORDRES	FAMILLES	GENRES	ESPÈCES
HÉMOSPORIDIIDA	HÉMOSPORIDIIDA (sensu stricto)	HÉMOGREGARINIDÆ	<i>Lankesterella</i>	<i>ranarum</i> , <i>monilis</i> .
			<i>Caryolysus</i>	<i>lacertarum</i> , <i>Lacaei</i> , <i>Stepanovi</i> , <i>magna</i> , <i>pythonis</i> , <i>bungari</i> , <i>sp.</i> , <i>nasula</i> .
			<i>Hemogregarina</i>	<i>malariae</i> , <i>vivax</i> , <i>malariae</i> , <i>Danilevskij</i> , <i>Danilevskij</i> , <i>murinus</i> , <i>melaniferus</i> .
		HÉMAMÆBIDÆ	<i>Plasmodium</i>	<i>vesperuginus</i> , <i>subinnaculatus</i> .
			<i>Laverania</i>	<i>ranarum</i> .
			<i>Hemamæba</i>	<i>tritonis</i> , <i>ranarum</i> , <i>salamandrae</i> , <i>bacterifera</i> , <i>bigeninum</i> , <i>canis</i> .
		HALTERIDIDÆ	<i>Halteridium</i>	
			<i>Polychromophilus</i>	
	GYMNOSPORIDIIDA	ACHROMATICIDÆ	<i>Achromaticus</i>	
			<i>Dactylosoma</i>	
			<i>Caryophagus</i>	
			<i>Cylamæba</i>	
			<i>Piroplasma</i>	

CHAPITRE IV

Rôle pathogène des Hématozoaires du paludisme

DÉFINITION DU PALUDISME

Le paludisme est une maladie infectieuse spécifique, non contagieuse, causée par la pullulation dans le sang de Protozoaires parasites appartenant à une seule ou à plusieurs des trois espèces suivantes : *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* et *Laverania malariae*. Cette maladie est inoculée à l'Homme par des Moustiques du genre *Anopheles*, qui s'infectent en se nourrissant du sang d'individus déjà malades et servent d'hôtes intermédiaires aux Hématozoaires.

Le paludisme est aigu ou chronique. Le symptôme dominant est la fièvre, qui peut être continue, rémittente, intermittente, régulière ou irrégulière, pernicieuse ou larvée. Bientôt apparaissent la pigmentation des organes, du foie, de la rate, des reins, des poumons, du cerveau et l'hypertrophie du foie et de la rate. A une période plus avancée, on voit survenir l'anémie et la cachexie palustre. Ces symptômes cèdent habituellement devant la médication quinique, la quinine étant une substance très toxique pour les Protozoaires.

Les noms donnés jusqu'à présent à cette affection (1) sont

(1) Les termes principaux employés à l'étranger sont *Wechselfieber* en Allemagne, *ague* en Angleterre, *chucho* dans la République Argentine.

Le terme italien de *malaria* est presque universellement employé en Europe ; en France, on doit préférer celui de *paludisme*.

aussi nombreux qu'impropres. Les uns rappellent une étiologie démontrée fausse aujourd'hui (paludisme, impaludisme, fièvres palustres, paludéennes, des marais, telluriques, malariques ou simplement malaria), vu que ni l'eau, ni la terre ni l'air ne sont la cause de cette maladie. D'autres rappellent certains symptômes (fièvres intermittentes), qui sont loin d'être constants et qui peuvent exister dans d'autres affections. D'autres tirent leur origine des différents pays où sévit la maladie (fièvres des Indes, du Bengale, etc.), faisant penser à tort qu'il s'agit peut-être d'affections particulières à chaque contrée. Enfin certaines dénominations ont été basées sur l'efficacité d'un médicament (fièvres à quinquina), bien que la quinine ne soit pas un remède particulier à cette maladie et que d'autres médicaments tels que l'arsenic aient été donnés avec succès.

Néanmoins, pour ne pas créer un mot nouveau, qui rappellerait l'origine réelle de cette maladie, mais qui serait probablement peu employé et resterait longtemps incompris, nous conserverons le terme, adopté maintenant en France, de paludisme (1).

INOCULATION

Les Hématozoaires sont inoculés à l'Homme par la piqure d'un *Anopheles* femelle, sous forme de sporozoïtes généralement très nombreux dans les glandes salivaires de l'Insecte. Les sporozoïtes se dispersent dans le sang, s'attachent aux hématies, y pénètrent et s'y développent, se nourrissant à leurs dépens. Ils se multiplient rapidement par sporulation ou schizogonie et, quand ils sont en nombre suffisant, provo-

(1) Si cependant on veut accepter une nouvelle dénomination, celle d' « *Hémosporidiose* » me semble aussi bien justifiée que celles de coccidiose ou de filariose, maladies produites par les Coccidies ou les Filaires, comme le paludisme est produit par les Hémosporidies.

quent dans l'organisme envahi une réaction fébrile. Le temps écoulé entre la piqûre de l'*Anopheles* et le premier accès de fièvre constitue la période d'incubation.

PÉRIODE D'INCUBATION

Elle varie dans des limites assez étendues. Cependant les expériences faites en Italie, expériences qui consistaient en une inoculation intra-veineuse de sang paludique à des individus sains, ont démontré que cette période varie habituellement entre six et douze jours. Ce temps concorde très bien avec la plupart des observations cliniques. Les cas où la période d'incubation est très courte (quelques heures) ou très longue (plusieurs mois) ne doivent être considérés que comme des exceptions.

Certains faits semblent démontrer que le paludisme peut se déclarer sans période d'incubation. Comme le fait justement remarquer LAVERAN (1), pour que ces faits soient probants, il faudrait qu'on puisse démontrer : 1^o que l'individu qui est tombé subitement malade dans une contrée palustre n'avait pas contracté le paludisme quelque temps auparavant, et 2^o que les accidents observés se rattachent bien au paludisme. Or cette démonstration n'a jamais été faite.

Quand l'incubation est très longue, il s'agit plutôt d'une période de latence que d'une période d'incubation proprement dite. LAVERAN pense en effet que les Hématozoaires du paludisme peuvent rester à l'état latent, aussi bien chez des sujets, qui n'ont jamais présenté de symptômes paludiques, que chez ceux qui ont eu déjà une ou plusieurs atteintes de fièvre intermittente.

On m'a cité dernièrement l'exemple d'un Homme d'environ trente-huit ans, qui habitait Saint-Louis en Camargue, où il

(1) A. LAVERAN, *Traité du paludisme*. Paris, 1898.

n'avait jamais eu de paludisme. Il était à Paris depuis onze mois, quand il fut atteint d'un accès de fièvre tierce, qui se renouvela pendant un certain temps. Après l'administration de quinine, la fièvre disparut, mais le malade présenta une rechute trois semaines plus tard. Il est certain qu'il ne s'agit pas d'une période d'incubation de onze mois, mais bien d'une période de latence, car, selon toute vraisemblance, c'est en Camargue et non à Paris qu'eut lieu l'infection.

THAYER (142) pense que la durée de la période d'incubation dépend aussi de la quantité de parasites inoculés, du climat, de la saison, des conditions physiques et hygiéniques de l'individu et aussi de la race.

Des observations cliniques ont aussi montré que la période d'incubation est plus courte dans la fièvre estivo-automnale, plus longue dans la fièvre tierce et encore plus longue dans la fièvre quarte.

INFECTION SIMPLE

Quand les parasites sont assez nombreux dans le sang pour déterminer la fièvre, l'accès se produit toujours au moment de leur sporulation (schizogonie), ainsi que GOLGI l'a démontré le premier, et se renouvelle à chaque génération. Le *Plasmodium malaricæ*, dont la phase schizogonique s'opère en soixante-douze heures, produira donc la fièvre quarte (fig. 17, C), le *Plasmodium vivax*, qui évolue en quarante-huit heures, donnera la fièvre tierce (fig. 17, B), et le *Laverania malaricæ*, dont la sporulation est irrégulière, produira les fièvres irrégulières, tantôt quotidienne (fig. 20, A), tantôt tierce, etc..

INFECTION DOUBLE OU TRIPLE

Il peut se faire que la même espèce de parasites soit inoculée au même individu à deux reprises par des *Anopheles*

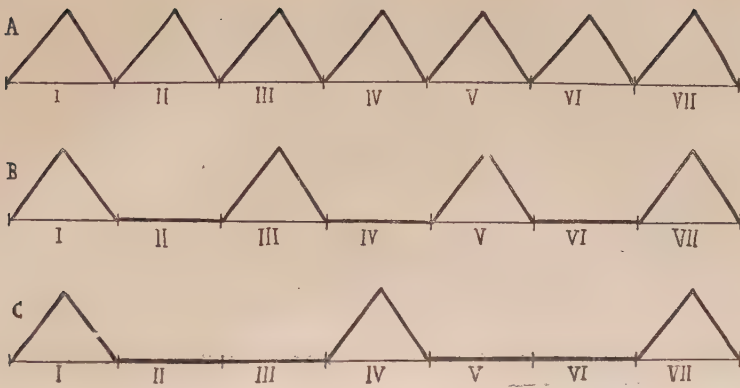


Fig. 17. — A, courbe de la température dans la fièvre quotidienne ; B, dans la fièvre tierce ; C, dans la fièvre quarte. I, II, III, IV, etc., indiquent le 1^{er}, 2^e, 3^e, 4^e jour, etc..

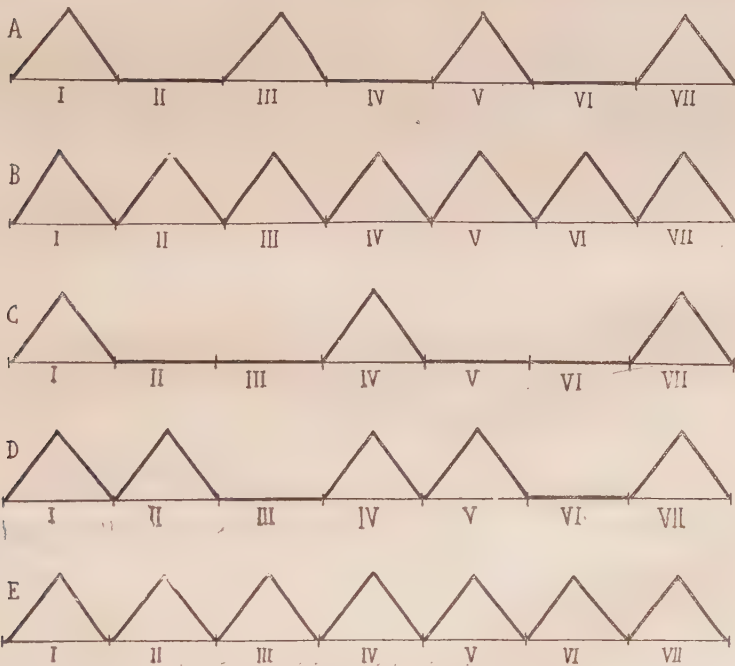


Fig. 18. — A, courbe de la température dans la fièvre tierce ; B, dans la double tierce ; C, dans la fièvre quarte ; D, dans la double quarte ; E, dans la triple quarte. I, II, III, IV, etc., indiquent les jours comme dans la figure précédente.

différents; on a alors les fièvres doublées : la double tierce, la double quarte, la triple quarte, représentées par les courbes ci-contre (fig. 18).

Expliquons seulement l'une de ces courbes, celle de la double tierce par exemple; les autres se comprendront facilement. Supposons qu'un premier *Anopheles* infecté A pique un individu et lui inocule le *Plasmodium vivax*. Après une période d'incubation d'environ neuf jours, apparaîtra la fièvre et le parasite évoluant en quarante-huit heures, le malade aura un accès tous les deux jours, le 9, puis le 11, puis le 13 et ainsi de suite.

Si, le lendemain de la première infection, un second *Anopheles* B inocule des parasites de la même espèce au même individu, après la même période d'incubation, c'est-à-dire le 10^e jour, apparaîtra un accès, qui viendra s'intercaler entre les accès produits par le premier groupe de parasites. Le second groupe continuant à évoluer en quarante-huit heures,

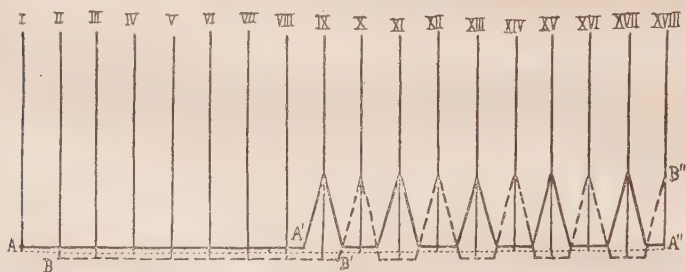


Fig. 19. — Explication de la courbe de la double tierce. A, piqure d'un premier *Anopheles* et inoculation du *Plasmodium vivax*; AA', période d'incubation; A'A'', courbe de la fièvre produite par le premier groupe de parasites évoluant en 48 heures; les accès se produisent les jours impairs IX, XI, XIII, etc.; piqure d'un second *Anopheles* et inoculation d'autres parasites de la même espèce; BB', période d'incubation; B'B'', courbe de la fièvre produite par le second groupe de parasites évoluant également en 48 heures; les accès se produisent les jours pairs X, XII, XIV, etc..

produira donc accès le 10, le 12, le 14, et l'on aura ainsi une fièvre quotidienne produite par deux groupes de parasites de la fièvre tierce : *Plasmodium vivax* (fig. 19).

On pourrait expliquer de la même manière la double quarte et la triple quarte, fièvre quotidienne produite par trois groupes de parasites de la fièvre quarte: *Plasmodium malariae*.

Le *Laverania malariae* peut également être inoculé à deux ou à plusieurs reprises et produire une fièvre plus ou moins irrégulière.

INFECTION MIXTE

Enfin, dans certains cas plus rares, il est vrai, des *Anopheles* différents peuvent inoculer à la même personne des espèces différentes d'Hématozoaires, par exemple *Laverania malariae* et *Plasmodium vivax*; on a ainsi une fièvre estivo-automnale combinée à une fièvre tierce. On peut avoir de même une fièvre quarte combinée à une double tierce, etc... Dans tous ces cas, l'examen minutieux du sang, dans lequel on retrouve les différentes espèces de parasites associées, permet seul d'établir un diagnostic précis. THAYER (142) fait remarquer que, dans ces infections mixtes, les manifestations cliniques dépendent plus d'une espèce que de l'autre, généralement de la plus nombreuse dans le sang. La courbe combinée résultant de l'action simultanée des deux organismes est excessivement rare.

PIGMENTATION DES ORGANES; ANÉMIE ET CACHEXIE PALUSTRES

Nous avons vu que les Hématozoaires vivaient aux dépens des globules rouges et se nourrissaient de l'hémoglobine, qui, une fois digérée, se déposait à leur intérieur sous forme de petits granules de pigment brun noirâtre. Au moment de la sporulation, ce pigment est mis en liberté dans le sérum. Il est recueilli en partie par les leucocytes qui deviennent mélanifères; il est également entraîné par le courant circu-

latoire et se dépose principalement dans la rate, le foie, qui s'hypertrophie, et aussi dans les poumons, les reins et le cerveau, produisant la pigmentation de ces différents organes.

Les parasites peuvent être très nombreux dans le sang ; on en trouve quelquefois un pour cent globules rouges, un pour dix et même un pour trois. Ces parasites, quelle que soit leur forme, peuvent être absorbés en partie par les leucocytes, qui sont souvent en nombre considérable dans le sang des paludiques. Chaque Hématozoaire détruisant une hématie, on comprend que l'anémie survienne rapidement et, au bout d'un temps plus ou moins long, la cachexie et la mort.

IMMUNITÉ, RECHUTES, RÉCIDIVES

KOCH, dans un récent voyage en Afrique et à Java, a fait des observations favorables à l'existence d'une immunité acquise chez les indigènes des contrées palustres. Une atteinte de paludisme dans le jeune âge conférerait cette immunité. Mais il semble, au contraire, que les enfants atteints de paludisme tombent plus tard dans un état de cachexie, qui ne mérite en rien le nom d'immunité, bien qu'ils ne présentent pas dans la suite les manifestations aiguës du paludisme (86). En fait une première atteinte de fièvre intermittente ne confère pas l'immunité. Les rechutes sont au contraire très fréquentes et DURAND DE LUNEL a observé quatre-vingt-sept rechutes sur cent cas de paludisme. Dans l'intervalle des rechutes, les Hématozoaires semblent rester à l'état latent dans l'organisme humain et la rechute se produit sans qu'il y ait une nouvelle inoculation. Si l'individu qui a déjà été malade est inoculé de nouveau, il y a récurrence. Ces récurrences sont fréquentes chez les habitants des régions palustres. Ceux-ci sont en effet exposés à chaque instant aux piqûres d'*Anopheles* infectés ; c'est pourquoi il est si difficile de guérir les pa-

ludiques qui ne peuvent quitter le pays où la fièvre est endémique.

PALUDISME CONGÉNITAL

Je pense qu'il faut entendre par paludisme congénital la présence d'Hématozoaires dans le sang de l'enfant à sa naissance. Il y a donc deux questions distinctes à envisager et elles ont toujours été confondues par les différents auteurs qui se sont occupés de ce sujet.

1° Les enfants qui naissent de parents paludiques sont-ils indemnes de toute tare? Non, car toutes les observations citées par BOUCHUT et par LEROUX tendent à démontrer le contraire. GRIESINGER cite aussi les faits suivants : « PLAYFAIR rapporte l'observation d'une femme qui, pendant sa première grossesse, était atteinte tous les quinze jours d'accès répétés de fièvre intermittente; l'enfant, à la naissance, présentait une rate tellement hypertrophiée que son extrémité inférieure atteignait l'ombilic; l'enfant n'eut point de fièvre jusqu'à l'âge de deux ans, mais il était pâle et maladif. DUCHEK a observé un cas tout à fait semblable; l'enfant, mort peu de temps après la naissance, présentait une tumeur splénique pigmentée et du pigment dans le sang de la veine porte. »

CHIARLEONI prétend même que le paludisme de la mère peut amener la mort du fœtus, si elle n'est pas soumise à la médication quinique.

J'ai observé moi-même en Italie, aux environs d'Albanella, de nombreux enfants nés de parents paludiques; ils avaient tous le teint pâle, un faciès maladif et présentaient une tuméfaction énorme de la rate, qui atteignait parfois le volume du foie. Mais toutes ces observations ne prouvent pas que le paludisme soit congénital, c'est-à-dire que les parasites passent de la mère au fœtus; elles démontrent simplement que les enfants issus de parents toujours affaiblis par une

fièvre qui les mine peu à peu, naissent dans un état d'infériorité organique très grande.

2° Les Hématozoaires peuvent-ils traverser le filtre placentaire et passer du sang de la mère dans celui du fœtus? A part les deux cas de BEIN et BOUZIAN, qui ont trouvé chacun dans le sang d'un nouveau-né les parasites du paludisme, toutes les recherches qui ont été faites dans ce sens par BIGNAMI, GUARNIERI, CACCINI et beaucoup d'autres ont abouti à des résultats négatifs. La question du paludisme congénital n'est donc pas encore absolument tranchée, bien qu'il ne semble pas impossible, au premier abord, qu'un organisme ne mesurant pas plus de $1\ \mu$, quand il est jeune, passe à travers le placenta comme les Microbes du charbon symptomatique, de la septicémie, etc., ainsi que l'ont démontré STRAUS et CHAMBERLAND.

R. W. FELKIN⁽¹⁾ a même été jusqu'à prétendre que le paludisme pouvait être transmis par le père, et il cite deux cas à l'appui de son opinion. Or, dans l'un de ces cas, la mère était très probablement atteinte de paludisme à l'état latent, car elle habitait une contrée où la maladie était endémique. Dans le second cas, il s'agissait d'une femme alcoolique, ce qui suffisait à expliquer les accidents observés chez l'enfant. D'ailleurs on ne voit pas comment les Hématozoaires seraient transmis du père au fœtus.

D'autres auteurs, parmi lesquels BOUDIN, THOMAS et FELKIN, ont admis que le paludisme pouvait aussi être transmis par la lactation, mais aucune des observations citées n'est démonstrative et il semble à peu près certain qu'une nourrice atteinte de paludisme ne peut transmettre la maladie à l'enfant qu'elle allaite.

(1) R. W. FELKIN, Foetal malaria, as illustrated by two cases, *Edinburgh med. Journ.*, p. 1101, 1888-89.

PALUDISME CHEZ LES ANIMAUX

La plupart des vétérinaires n'admettent pas que la fièvre intermittente vraie existe chez les animaux. Il en est d'autres, au contraire, parmi lesquels DUPUY (1) et PIERRE (2), qui rapportent au paludisme certaines épizooties observées dans les pays palustres, entre autres celles qui déciment au Soudan les Chevaux et les Mulets. PIERRE prétend même avoir trouvé des organismes ressemblant aux corps en croissants dans le sang des Chevaux malades. Malheureusement, sa description est trop incomplète pour qu'il soit possible d'en tirer une conclusion quelconque. Il serait plus vraisemblable de rapporter cette affection au surra, au nagana ou à la dourine, maladies dues à un Protozoaire du sang d'un autre type, le Trypanosome.

Ce qui est certain, c'est que tous les essais d'inoculation expérimentale de sang de paludique aux animaux ont échoué jusqu'à ce jour.

D'ailleurs, les Chevaux et les Bœufs, qui paissent à l'état libre dans la campagne romaine, vivent au milieu des *Anopheles* dont beaucoup sont infestés. Les individus qui se hasardent à passer la nuit dans cette région désolée sont à peu près sûrs d'y prendre le paludisme, tandis que le bétail, quoique très souvent piqué, ainsi que j'ai pu le constater, reste toujours indemne.

Il est aussi bien démontré actuellement que les Hématozoaires, qui vivent dans le sang des Oiseaux et de certains Mammifères, sont des espèces voisines, mais bien distinctes

(1) DUPUY, Malaria des Chevaux algériens en Sénégalie. *Recueil de méd. vétér.*, n° 7, p. 253, 1889.

(2) PIERRE, Du paludisme chez le Cheval. *Bull. Soc. méd. vétér.*, (2) xiv, p. 148, 1896.

des Hématozoaires du paludisme. Ceux qui vivent dans le sang des Vertébrés inférieurs s'enéloignent encore davantage.

On peut donc dire que le paludisme est un triste privilège de l'espèce humaine. Aussi allons-nous exposer maintenant les moyens à employer pour nous préserver de ce fléau.

TROISIÈME PARTIE

APPLICATION DES DÉCOUVERTES RÉCENTES A LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

Le paludisme étant propagé par les *Anopheles* et seulement par ces Insectes, tous les moyens prophylactiques, aussi bien individuels que généraux, doivent tendre à se débarrasser de ces animaux, ou tout au moins à se préserver de leurs piqûres.

PROPHYLAXIE GÉNÉRALE

La destruction complète des Moustiques du genre *Anopheles* ferait certainement disparaître le paludisme au bout d'un temps plus ou moins long, mais c'est là un rêve irréalisable ; on devra donc se contenter de faire à ces Insectes une guerre acharnée. Or il est très difficile de s'attaquer aux adultes qui échappent aisément à l'Homme. En effet, les fumées d'acide sulfureux, de feuilles d'*Eucalyptus*, de poudre de fleurs de Chrysanthème, de poudre de Pyrèthre, de Tabac, ainsi que l'odeur de camphre, de naphthaline, de menthol, d'essence de térébenthine, d'ail ont bien la propriété de chasser les Moustiques, mais non celle de les tuer. Ces fumigations et ces odeurs incommode d'ailleurs l'Homme autant que les Insectes dont il veut se débarrasser.

Il est plus simple de s'attaquer aux œufs pondus à la surface de l'eau, aux larves et aux nymphes. Pour cela on peut employer des moyens directs ou indirects.

Les moyens indirects consistent à dessécher le sol au prix de travaux souvent considérables ou à empêcher l'eau de s'y accumuler et par conséquent à enlever aux larves d'*Anopheles* l'élément nécessaire à leur existence. Je citerai seulement quelques-uns des procédés employés depuis fort longtemps, bien avant qu'on connaisse le rôle des Moustiques dans la propagation de la maladie. Ce sont le drainage du sol, l'endiguement des fleuves pour empêcher les inondations périodiques, le desséchement des marais et des étangs. Il arrive parfois que les marais sont situés au-dessous du niveau de la mer ; c'est ce qui a lieu dans la campagne romaine, aux environs d'Ostie et de Fiumicino. Il a fallu exécuter des travaux très importants, établir des canaux d'écoulement et des réservoirs, d'où l'eau est rejetée dans la mer par des pompes puissantes. Mais ces travaux n'ont pas donné les résultats qu'on en attendait et le desséchement n'a jamais pu être obtenu complètement. Par un procédé analogue, on est parvenu en Hollande à dessécher le lac Harlem et de nombreux marais situés également au-dessous du niveau de la mer.

La culture du sol et les plantations de Pins et d'*Eucalyptus* peuvent rendre quelques services et l'on a vu des pays humides et malsains, tels que la région landaise en France, assainis par des plantations de Pins, qui aspirent une partie de l'eau du sol. Il ne faut pas croire cependant à l'action spéciale de certaines vapeurs essentielles, qui s'exhaleraient des *Eucalyptus* et seraient nocives pour les Moustiques. Ces plantations ont rendu bien peu de services dans la campagne romaine et les *Eucalyptus* abritent trop souvent de nombreux *Anopheles*. Dans les pays chauds, on peut planter des Filaos et des Bambous, qui ont une action asséchante bien connue.

Ce qu'il faut éviter avant tout, c'est d'entretenir, au voisinage des habitations, des mares, des bassins, des puisards,

des tonneaux d'arrosage, etc... C'est dans ces eaux stagnantes que fourmillent les larves d'*Anopheles*, qui, aussitôt écloses, envahissent la maison voisine. Pour la même raison on devra éviter de laisser l'eau séjourner dans les ruisseaux des villes malsaines et il faudra paver les rues pour empêcher la formation de dépressions, où l'eau s'accumule après chaque pluie.

Les moyens directs consistent à détruire les larves dans l'eau. Dans les lacs ou les grands étangs, l'élevage du Poisson doit être préconisé. Les Poissons vivent aux dépens d'un grand nombre de larves d'Insectes, entre autres de larves de Moustiques. On a aussi proposé de favoriser le développement des Libellules. Ces Insectes, très carnassiers et aquatiques pendant leur phase larvaire, se nourrissent, à l'état adulte, des Moustiques adultes, et à l'état larvaire de leurs larves, dont ils peuvent détruire une grande quantité.

Quand il s'agit d'une masse d'eau moins considérable, d'une mare, d'un réservoir, d'un bassin, d'un petit étang on peut employer l'huile de pétrole, que l'on répand en couche mince à la surface de l'eau. J'ai fait quelques expériences avec des larves de *Culex*, et au bout de trois heures, toutes avaient succombé. En effet le pétrole forme une barrière infranchissable entre l'air atmosphérique et l'eau. Quand les larves viennent respirer, une gouttelette de pétrole s'attache aux poils qui entourent leurs stigmates, y adhère, même quand l'animal gagne le fond de l'eau et ferme ainsi complètement les orifices respiratoires. La larve fait de grands efforts pour s'en débarrasser, sans y parvenir, et meurt rapidement. On peut reprocher à cette méthode de contaminer l'eau, mais les bestiaux, qui, au début, éprouvent une certaine répugnance à la boire, s'y habituent, paraît-il, assez vite. Ce procédé ne présente pas d'inconvénients sérieux et me semble préférable à ceux qui consistent à faire dissoudre dans l'eau

des substances antiseptiques telles que : permanganate de potassium, vert de malachite, larycithé, etc..

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

A côté de ces moyens généraux, tous assez compliqués et la plupart fort dispendieux, il en est d'autres beaucoup plus simples que chacun peut employer pour se préserver de la piquûre des *Anopheles* et éviter par conséquent de contracter le paludisme. Avant de les exposer, je dirai quelques mots des expériences poursuivies actuellement par GRASSI dans l'Italie méridionale, au sud de Naples et de Salerne, et dont j'ai été témoin il y a quelques semaines. Elles démontrent d'une manière irréfutable le rôle exclusif des *Anopheles* dans la propagation du paludisme.

Les expériences de GRASSI ont lieu sur une partie du personnel de la Compagnie des chemins de fer italiens de la Méditerranée, dans un pays où le paludisme est endémique et revêt des formes souvent très graves. Elles doivent durer du 26 juin au 30 novembre 1900. GRASSI surveille tous les employés de la ligne allant de Battipaglia à Pæstum en passant par San Nicola Varco, Albanella et Capaccio-Rocadaspide, sur un parcours d'environ 20 kilomètres. La plus grande partie des maisonnettes, situées le long de la voie et les deux gares de San Nicola Varco et d'Albanella sont protégées contre les Moustiques à l'exception des autres. Il y a donc deux zones bien distinctes : une zone protégée et une zone non protégée qui comprend aussi les habitants des fermes environnantes. A partir du 25 mars dernier, on a donné de la quinine à tous les individus soumis à l'expérience qui avaient été malades les années précédentes, afin d'éviter les rechutes. Le 14 juin, GRASSI observa les premiers *Anopheles* infectés et douze jours après (période d'incubation) le 26 juin, on constata le premier cas de fièvre dans la région non pro-

tégée. A partir de cette époque, il n'a plus été donné de quinine aux habitants de la zone protégée. Que s'est-il passé dans chacune de ces deux zones ?

1^o *Zone non protégée.* — Rien n'ayant été changé dans cette zone, la fièvre y fait les mêmes ravages que les années précédentes. Le spectacle est lamentable ; plus de la moitié des habitants sont chaque jour arrêtés dans leurs travaux ; les enfants sont chétifs, tristes ; ils présentent un abdomen volumineux et une rate énorme. Mais quelques chiffres, mieux que toute description, pourront donner une idée de ce qu'est le paludisme dans la « *piana di Pesto* ». A la Taverna del Comandante, on trouve 51 malades sur 52 habitants ; à Masseria Anna Grazia, 10 sur 10 ; à Imbrosta, 29 sur 29 ; à Verdesca, 6 sur 6 ; à Torre Corcione, 5 sur 6 ; à Papalione, 6 sur 6 ; à la Taverna nuova, 64 sur 64 ; à Barrizzo, 33 sur 35 ; à Grumola, 48 sur 49 ; à Lisena, 9 sur 11 ; à Cerro, 16 sur 16 ; à Fornelle, 7 sur 7, etc..

2^o *Zone protégée.* — Sur les 113 personnes en expérience, 4 seulement ont eu la fièvre depuis le 26 juin et selon toute vraisemblance, d'après l'examen microscopique du sang, les antécédents, les symptômes cliniques et l'action de la quinine, il ne s'agit pas d'infections nouvelles, mais bien de rechutes. Il est important de signaler que ces quatre individus, bien qu'ayant déjà eu des attaques de paludisme, n'avaient pas voulu l'avouer pour ne pas prendre de quinine du 25 mars au 26 juin. On peut donc affirmer qu'aucun des individus protégés contre la piqure des *Anopheles* n'a présenté d'infection récente.

Que faut-il de plus pour prouver l'efficacité des moyens de protection, dont nous allons maintenant parler.

Envisageons d'abord la protection des individus chez eux, c'est-à-dire la manière d'empêcher complètement l'entrée de l'habitation aux *Anopheles*, puis la protection des individus

au dehors, c'est-à-dire les précautions à prendre à l'air extérieur, pour éviter la piquûre des *Anopheles*.

1° *Protection des habitations*. — Il suffit de fermer toute ouverture, si petite qu'elle soit, avec un grillage en fil de fer à mailles assez fines pour que les Moustiques ne puissent passer à travers. Pour les petites ouvertures et les cheminées, un grillage, qui ne sera jamais déplacé, fermera complètement l'orifice. Il en sera de même pour les fenêtres dont les vitres et les volets s'ouvrent intérieurement. La question est plus difficile, quand il s'agit de protéger une maison déjà construite et dont les volets sont situés à l'extérieur. GRASSI a résolu la question de la manière suivante : il a fait placer le grillage entre les vitres et les volets, il est donc facile d'ouvrir les fenêtres; pour les volets, il a imaginé un procédé très simple : à la partie médiane et inférieure du grillage se trouve un orifice étroit habituellement fermé par une petite porte à ressort. Par cet orifice peuvent passer deux cordes attachées chacune à un volet, et il suffit de tirer le volet au moyen de la corde pour le fermer. Pour l'ouvrir, on passe par l'orifice une tige de fer, avec laquelle on pousse le volet contre le mur.

Tout passage faisant communiquer deux chambres entre elles doit être muni de deux portes, l'une en bois, qui reste généralement ouverte, surtout dans la journée, et l'autre grillagée, s'adaptant exactement à l'ouverture et munie d'un ressort, qui la maintient toujours fermée. Ce sont autant de barrières infranchissables qui se présentent au Moustique, qui serait entré accidentellement dans l'habitation. Pour la même raison, on fera bien de se servir d'une moustiquaire pendant la nuit. La porte qui fait communiquer la maison avec l'extérieur doit être organisée sur le même plan que les portes intérieures, mais il est indispensable de construire devant la maison une sorte de cago assez vaste, entièrement grillagée,

qui forme vestibule. Cette cage communiquera seulement avec l'extérieur par une porte basse, munie en haut d'une toile fine qui se tend, quand on ouvre, et qui a pour but d'empêcher les *Anopheles* de pénétrer de haut en bas, ce qu'ils ont l'habitude de faire. Cette porte sera également à ressort et la serrure sera construite de telle façon qu'aucune ouverture ne puisse laisser passage aux Moustiques.

Tel est le moyen de défense employé par GRASSI avec tant de succès, tel est celui qui devrait être préconisé et utilisé dans tous les pays palustres. Ces grillages peuvent ne nuire en rien à l'élégance d'une construction, ni à sa commodité; loin d'être gênants, ils présentent beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients; sans enlever la moindre lumière, ils protègent aussi contre les Mouches et les Insectes de toutes sortes, toujours fort désagréables, surtout dans les pays chauds.

2° *Protection des individus à l'extérieur.* — On peut généralement sortir, sans prendre aucune précaution, le matin et dans la journée. C'est surtout le soir, au moment du coucher du soleil et même pendant la nuit qu'on entend bourdonner les *Anopheles* et qu'il faut se tenir sur ses gardes. Le moyen le plus simple, celui que GRASSI emploie et fait employer aux individus de la zone protégée, obligés de sortir le soir, consiste en un voile à mailles fines, assez ample, qui s'adapte au chapeau au moyen d'un ruban élastique et tombe assez bas par derrière et sur la poitrine pour protéger la figure et le cou. On passe l'extrémité inférieure du voile sous son vêtement de façon à ce qu'il n'y ait aucune ouverture communiquant avec l'extérieur. Les mains sont protégées au moyen de gants en fil, en coton ou en laine, suffisamment épais, et garantissant complètement les poignets. Le pantalon devra aussi être fermé en bas, soit par une coulisse, soit au moyen de guêtres.

Ce costume, bien simple et peu coûteux, pourrait être employé non seulement par les colons et les ouvriers, qui habitent des contrées palustres, mais encore par les explorateurs, qui traversent ces régions et surtout par les soldats, dans nos colonies, soit qu'ils fassent des marches nocturnes, soit qu'ils campent la nuit dans un pays insalubre.

L'efficacité des moyens précédents ne doit cependant pas empêcher ceux qui le peuvent d'éviter les régions malsaines et de prendre toutes les précautions qu'une longue expérience a fait reconnaître utiles et que la découverte du rôle des Moustiques vient de confirmer.

On devra habiter de préférence les lieux élevés, rechercher dans une ville malsaine les quartiers situés sur la hauteur et se loger dans les étages supérieurs des maisons ; car on a remarqué que les *Anopheles* s'élèvent peu au-dessus du sol.

A la campagne, il faudra fuir le voisinage des champs cultivés et des jardins, qui contiennent toujours des flaques d'eau, où pullulent des larves d'*Anopheles*.

Les sorties du soir et les sorties nocturnes devront être évitées, autant que possible, et, en cas d'obligation, on prendra les précautions indiquées plus haut. C'est surtout au moment du coucher du soleil et à la nuit tombante que volent les *Anopheles*.

Enfin, si l'on peut choisir l'époque d'un voyage ou d'une exploration en pays palustres, on fera bien d'adopter le moment de la saison sèche.

La quinine, employée comme médication préventive, a donné de bons résultats. On peut la prendre sous forme de sulfate de quinine à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour. Elle est surtout utile chez les individus, qui ont déjà présenté des atteintes de paludisme ; elle leur évite les rechutes et empêche l'infection de nouveaux *Anopheles*.

Il est très important d'ajouter que les malades doivent

prendre les mêmes précautions que les individus sains à l'égard des *Anopheles* ; en évitant leur piqûre, ils ne leur permettent pas de s'infecter et les empêchent de contaminer d'autres personnes saines. Ces malades peuvent aussi éviter de cette façon une nouvelle réinfection, car il est bien reconnu aujourd'hui qu'on ne s'acclimate pas au paludisme.

Je ne dirai rien de l'eau de boisson ni des différents appareils imaginés pour filtrer l'air destiné à la respiration, puisque ni l'eau, ni l'air, pas plus que le sol, ne contiennent les Hématozoaires pathogènes.

CONCLUSIONS

I. — Les Hématozoaires sont des Sporozoaires de l'ordre des Hémosporidies, vivant généralement en parasites dans les hématies des Vertébrés; on peut donner le nom d'*hémosporidiose* aux manifestations morbides qu'ils provoquent.

II. — Il existe trois espèces d'Hématozoaires pathogènes pour l'Homme et spécifiques du paludisme; elles peuvent se trouver isolées ou associées chez le même malade; elles n'ont jamais été rencontrées chez les animaux. Ces sont: *Plasmodium malarie* (LAVERAN, 1881), *Plasmodium vivax* (GRASSI et FELETTI, 1890) et *Laverania malarie* GRASSI et FELETTI, 1890.

III. — Ces trois espèces appartiennent à deux genres distincts, caractérisés par la forme tout à fait différente des gamètes. Ces gamètes sont sphériques dans le genre *Plasmodium* et en forme de croissant dans le genre *Laverania*. Elles sont ovalaires dans le genre *Hæmamæba*, voisin des précédents et composant avec eux la famille des *Hæmamæbidæ*. Ce dernier genre n'est pathogène ni pour l'Homme ni pour les Mammifères, mais seulement pour certains Oiseaux.

IV. — Les Hématozoaires appartenant aux trois genres précédents passent une phase de leur existence (schizogonie) dans le sang de l'Homme (*Plasmodium* et *Laverania*) ou des Oiseaux (*Hæmamæba*) et une autre phase (sporogonie) dans le corps de certains Moustiques du genre *Anopheles* (*Plasmodium* et *Laverania*) ou du genre *Culex* (*Hæmamæba*).

V. — Dans l'état actuel de nos connaissances, ce sont toujours et seulement les *Anopheles* femelles qui servent d'hôtes intermédiaires aux trois espèces d'Hématozoaires du paludisme. Les œufs, les larves, les nymphes et les mâles ne renferment jamais de parasites.

VI. — C'est en piquant un individu atteint de paludisme que l'*Anopheles* s'infecte ; c'est en piquant un individu sain que l'*Anopheles* infecté transmet la maladie.

VII. — Les Hématozoaires du paludisme passant toute leur vie soit dans le sang de l'Homme, soit dans le corps de l'*Anopheles*, il en résulte qu'on ne les trouvera jamais libres dans la nature, ni dans le sol, ni dans l'eau, ni dans l'air. Les théories tellurique, hydrique, miasmatique disparaissent ; seuls, les *Anopheles* inoculent le paludisme à l'Homme.

VIII. — La prophylaxie du paludisme doit donc consister à détruire les *Anopheles* à l'état adulte ou larvaire et à se garantir de leur piquûre.

IX. — La cure des paludiques au moyen de la quinine est également très importante au point de vue de la prophylaxie générale, car elle prévient l'infection de nouveaux *Anopheles*.

X. — D'autres Hémosporidies, vivant dans le sang des Vertébrés, doivent évoluer d'une façon analogue aux Hématozoaires du paludisme et de certains Oiseaux et passer une partie de leur existence chez un hôte intermédiaire, qui sert à la dissémination du parasite. Il y a là un sujet de recherches zoologiques du plus haut intérêt. Enfin il existe probablement des maladies tropicales, dont l'étiologie est encore fort obscure et qui sont peut-être produites par des organismes se rapprochant plus ou moins des Hématozoaires.

Vu : Le Président,

R. BLANCHARD

Vu : Le Doyen

P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

1. — ANONYME. — *Liverpool School of tropical medicine. Instructions for the Prevention of malarial Fever.* 1900.
2. — ANONYME. — The malaria expédition to Sierra-Leone. *British medical Journal*, August 26th, p. 568; September 2nd, p. 608; Sept. 9th, p. 674; Sept. 16th, p. 746; Sept. 23th, p. 798; Sept. 30^t, p. 869; October 14th, p. 1033; 1899.
3. — E. E. AUSTEN. — *Liverpool School of Tropical Medicine. Natural History Report. Malaria.* 1899.
4. — E. E. AUSTEN. — Mosquitoes and malaria. The manner in which Mosquitoes intended for determination should be collected and preserved. *Nature*, LIX, n° 1538, p. 582-583, 1899.
5. — G. BACCELLI. — Due altri casi di febbre malaria sperimentale. *Riforma med.*, p. 226-227, 1899.
6. — G. BASTIANELLI e A. BIGNAMI. — Sullo sviluppo dei parassiti della terzana nell'*Anopheles claviger*. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, I, 1889, et *Annali d'igiene sperimentale*, IX, p. 272, con 1 tav., 1899 et *Boll. R. Accad. med. di Roma*, an. 25, fasc. 3-7, p. 277-302, 1899.
7. — G. BASTIANELLI e A. BIGNAMI. — Sulla struttura dei parassiti malarici e in specie dei gameti dei parassiti estivo-autumnali. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, I, 1899, et *Annali d'igiene sperimentale*, IX, p. 245, con 2 tav., 1899.
8. — A. BIGNAMI. — Comment on prend les fièvres malariennes, *Ann. d'hyg. et de méd. colon.*, II, p. 563, 1899.
9. — A. BIGNAMI. — Sulla questione della malaria congenitora. *Suppl. al Policlinico*, 28 mai 1899.

(1) Pour toute la bibliographie concernant les Hématozoaires antérieure au 1^{er} janvier 1899, je renvoie à l'ouvrage de H. HAGENMÜLLER (n° 63 de l'index bibliographique); je ne mentionnerai donc ici que les principaux travaux parus depuis cette date.

10. — A. BIGNAMI. — Théorie des inoculations de l'infection malarique; expériences faites avec succès. *Presse méd.*, I, p. 256, 1899.
11. — A. BIGNAMI. — Ueber die neuesten Malariastudien in Italien. *Dtschr. med. Worch.*, n° 11, p. 182, 1899.
12. — A. BILLET. — Sur un Hématozoaire endoglobulaire des *Platydictylus*. *Soc. de biol.*, LII, p. 547, 1900.
13. — R. BLANCHARD. — Les Coccidies et leur rôle pathogène. *Causeries scient. de la Soc. Zool. de France*, n° 5, 13 mars 1900.
14. — R. BLANCHARD. — Instructions à l'usage des médecins, des naturalistes et des voyageurs rédigées au nom de la Commission du paludisme. *Bull. de l'Acad. de médecine*, (3), XLIV, p. 6-58 3 juillet 1900.
- 14 bis. — BRAULT. — *Traité des maladies des pays chauds et tropicaux*, p. 322, Paris, 1900.
15. — E. CALMETTE. — Le paludisme d'après la doctrine du professeur A. TREILLE et du Dr E. LEGRAIN. Ce qu'il est; ce qu'il n'est pas. *Bull. méd.*, p. 1117, 1900.
16. — A. CELLI. — Erforschung der Malaria. *Centralbl. f. Bakt.*, XXV, n° 5, p. 187, 1899.
17. — A. CELLI. — *La malaria secondo le nuove ricerche*. Roma, 1899.
18. — A. CELLI. — L'epidemiologia e la profilassi della malaria secondo le nuovi ricerche. *Giorn. d. R. soc. ital. d'igiene*, n° 10, p. 451-471, 1899.
19. — A. CELLI. — Epidemiologie und Prophylaxis der Malaria vom neuesten ätiologischen Standpunkte aus. *Berlin. klin. Wochenschr.*, n°s 6-7, p. 113-117, et 142-145, 1900.
20. — A. CELLI. — Remarks on the Epidemiology and Prophylaxis, of Malaria in the light of recent Researches. *British med. Journ.* p. 304, 1900.
21. — A. CELLI. — Sull'immunità dall'infezione malarica. *Annali d'ig. sperim.*, IX, p. 294, 1899; *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, I, 23 p., 1899, et *Revue d'hyg.*, XXII, p. 345, 1900.
22. — A. CELLI. — Ueber Immunität gegen Malariainfektion. *Centralbl. f. Bakt.* (1), XXVII, p. 107, 1900.
23. — A. CELLI e O. CASAGRANDE. — Contributo allo studio dell'epidemiologia della malaria secondo le recenti vedute etiologiche. *Supplemento al Policlinico*, 11 p., Roma, 1899.

24. — A. CELLI und O. CASAGRANDE. — Ueber die Vermichtung der Mosquitos. Beitrag zu Untersuchungen mit Mosquito-tötenden Stoffen. *Centralbl. f. Bakt.*, XXVI, (1), p. 396, 1899.
25. — A. CELLI e O. CASAGRANDE. — Per la distruzione delle Zanzare. Contributo allo studio delle sortanze zanzaricide. Memoria prima. *Ann. d'Igiene sperimentale*, IX, fasc. III, p. 317, 1899.
26. — A. CELLI e O. CASAGRANDE. — Per la distribuzione delle Zanzare. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, I, 1899, et *Arch. f. Schiff's u. Tropen-Hygiene*, p. 62, 1900.
27. — CHAVIGNY. — Prophylaxie du paludisme. *Revue d'hyg.*, XXI, p. 221, 1899.
28. — C. W. DANIELS. — On transmission of *Proteosoma* to Birds by the Mosquito : a report to the malaria Committee of the Royal Society. *Proceedings of the R. Society*, LXIV, p. 444-454, 1899, et *Journ. of trop. med.*, p. 338, 1899.
29. — A. DIONISI. — La malaria di alcune specie di Pipistrelli. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1899; *Istituto di anatomia pathologica della R. Università di Roma*, p. 133, 1899, et *Annali d'igiene sperimentale*, IX (N. S.), p. 377, 1899.
30. — A. DIONISI. — Un parasite du globule rouge dans une espèce de Chauve-Souris (*Miniopterus Schreibersi* Kuhl). *Arch. ital. de biol.*, XXXI, 1899.
31. — R. DUMAS. — L'hématozoaire du paludisme en dehors du corps humain. Thèse, Lyon, 1899.
32. — C. ENGEL. — Köunen Malariaplasmodien mit Kernen Kernhaltiger rother Blutkörperchen verwechselt werden? *Zeitschr. f. klin. Med.*, XXXVIII, p. 30, 1899, et *Hyg. Rundschau*, IX, p. 1297, 1899.
33. — C.-S. ENGEL. — Les Plasmodies de la malaria peuvent-elles être confondues avec les noyaux des hématies? *Zeitschr. f. klin. Med.*, XXXVIII, p. 31, 1899, et *Presse méd.*, II, p. 320, 1899.
34. — F. FAJARDO. — De l'Hématozoaire du Bérubéri. *Rev. med. de S. Paulo*, juin 1898, et XIII^e Congrès international de Médecine, Paris, 2-9 août 1900.
35. — C. J. FEARNSIDE. — An unpigmented Hæmamoeba found in chronic malarials. *Indian med. Gaz.*, n° 9, p. 311-313, 1899.
36. — C. FERMI. — How to free a town from Mosquitos. *Brit. med. Journ.*, p. 1182, 1900.

37. — FERMI e LUMBAN. — Contributo alla profilassi della malària. Tentativi di protezione dell'Uomo contro la Zanzare medionite mezzi chimici. *Annali d'Igiene speriment.*, X, p. 89, 1900.
38. — E. FICALBI. — Venti species di Zanzare (*Culicidæ*) italiane, classate, descritte e indicate secundo la loro distribuzione corografica. *Bull. Soc. Entom. Ital.*, An. 31, p. 46-230, 231-234, 1899.
39. — C. J. FINLAY. — Mosquitoes considered as transmitters of yellow fever and malaria. *Psyche*, VIII, p. 279-384, 1899; *Medical Record*, n° 4490, 1899, et *Centralbl.f. Bakt.*, p. 738, 1899.
40. — G. M. GILES. — A description of the *Culicidæ* employed by Major R. ROSS I. M. S., in his investigations on Malaria. *Journ. of trop. med.*, II, p. 62, 1899.
41. — G. M. GILES. — The needed book on the Mosquito. *Journ. of trop. med.*, II, p. 139, 1899.
42. — G. M. GILES. — Species of *Anopheles* in Shanghai and Java. *Brit. med. Journ.*, p. 485, 1900.
43. — G. M. GILES. — *A handbook of the Gnats or Mosquitoes giving the anatomy and life history of the Culicidæ*. London, in-8° de XI-374 p., 1900.
44. — B. GRASSI. — Rapporti tra la malaria e peculiari Insetti (Zanzaroni e Zanzare palustri). *Policlinico*, p. 469, ottobre 1898; *Rend. Accad. Lincei*, VII, p. 163-172, 1898, et *Rev. d'hyg.*, XXI, p. 70, 1899.
45. — B. GRASSI. — Coltivazione delle semilune malariche dell'Uomo nell'*Anopheles claviger* FABR. (sinonimo: *Anopheles maculipennis* MEIG.). *Centralbl.f. Bakt.*, XXV, n. 1 p. 24, 1899.
46. — B. GRASSI. — La malaria propagée par le moyen de certains Insectes particuliers. *Arch. ital. de biol.*, XXXI, 1899.
47. — B. GRASSI. — Le recenti scoperte sulla malaria esposte in forma popolare. *Rivista di scienze biologiche*, 1899.
48. — B. GRASSI. — Studi di uno zoologo sulla malaria. *Reale Accad. dei Lincei*, 4 giugno 1900.
49. — B. GRASSI. — Ancora sulla malaria. *Rendic. della R. Accad. dei Lincei* (5), VIII, 18 giugno 1899.
50. — B. GRASSI. — Osservazioni sul rapporto della seconda spedizione malarica in Italia presieduta dal Prof. KOCH, composta oltre che dallo stesso KOCH, dal Prof. FROSCHE, dal Dott. OLLWIG e

- coadiuvata dal Prof. Gosio, direttore dei Laboratori di sanità del regno d'Italia. *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, VIII, 1899.
51. — B. GRASSI. — *La malaria propagata esclusivamente da peculiari Zanzare*. Milano, 1900.
52. — B. GRASSI. — Primo resoconto sommario dell'esperimento contro la malaria fatto ad Albanella. *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, IX, (5), fasc. 6, 16 settembre 1900.
53. — B. GRASSI, A. BIGNAMI e G. BASTIANELLI. — Ciclo evolutivo delle semilune nell'*Anopheles claviger* ed altri studi sulla malaria dall'ottobre 1898 al maggio 1899. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1898-99, et *Annali d'igiene sperimentale*, IX, p. 258, con 2 tav., 1899.
54. — B. GRASSI, A. BIGNAMI e G. BASTIANELLI. — Recherches ultérieures sur le cycle des parasites malariques humains dans le corps du Zanzarone. *Arch. ital. biol.*, XXI, fasc. 2, p. 258-268, 1899.
55. — B. GRASSI, A. BIGNAMI e G. BASTIANELLI. — Resoconto degli studi fatti sulla malaria durante il mese di gennaio. *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, VIII, 1899.
56. — B. GRASSI, A. BIGNAMI e G. BASTIANELLI. — Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpé del Zanzarone. *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, VIII, 1899, et *Centralbl. f. Bakt.*, XXV, n° 5, p. 192, 1899.
57. — B. GRASSI, A. BIGNAMI, G. BASTIANELLI. — Ulteriori ricerche sulla malaria. *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, VIII, 1899.
58. — B. GRASSI e A. DIONISI. — Le cycle évolutif des Hémosporidies, *Arch. ital. biol.*, XXXI fasc. 2, p. 248-254, 1899.
59. — GRAWITZ. — De l'infection paludéenne. *Bull. méd.*, p. 649, 1900.
60. — M. T. I. GRELLET. — L'influence antimalarique de la chaux. *Revue scient.*, XII, n° 17, 21 oct. 1899.
61. — J. GUIART. — Les découvertes récentes sur le paludisme. *Bull. des Sc. pharmacologiques*, n° 1, janvier 1900.
62. — J. GUIART. — Les Moustiques. Importance de leur rôle en médecine et en hygiène. *Annales d'Hygiène publ. et de médecine légale*, nov. 1900.
63. — H. HAGENMÜLLER. — Bibliotheca sporozoologica. Bibliographie générale et spéciale des travaux concernant les Sporozoaires parus antérieurement au 1^{er} janvier 1899. *Annales du Musée d'Histoire naturelle de Marseille*, (2), I, in-4° de 232 pages, 1899.

64. — H. F. HEWES. — Examination of stained specimens of Blood. *Journ. of trop. med.*, II, p. 20, 1899.
65. — E. G. HORDER. — A modification of the ARONSON and PHILIPS staining method and its application in the case of malarial blood. *Lancet*, II, p. 889, 1899.
66. — R. HOWARD and CH. OXON. — The examination of blood films with special reference to work on malaria. *Journ. of trop. med.*, p. 181, 1899.
67. — S. P. JAMES. — Mosquitos and malaria. *Brit. med. Journ.*, II, p. 1648, 1899.
68. — S. P. JAMES. — Collection and differentiation of Mosquitos and their Larvæ. *Indian med. Gaz.*, n° 12, p. 431-434, 1899, et *Brit. med. Journ.*, p. 329, 1900.
69. — A. JONES. — Malaria and petroleum works. *Brit. med. Journ.*, p. 787, 1900.
70. — A. KERMORGANT et G. REYNAUD. — Précautions hygiéniques à prendre pour les expéditions et les explorations aux pays chauds. *Ann. d'Hyg. et de Med. colon.*, III, p. 305, 1900.
71. — R. KOCH. — Ueber die Entwicklung der Malaria-Parasiten. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, XXXII, p. 1, 1899; *Arch. f. Schiff's. u. Tropen-Hygiene*, III, p. 319, 1899, et *Hyg. Rundschau*, X, p. 267, 1900.
72. — R. KOCH. — Erster Bericht über die Thätigkeit der Malaria-Expedition. Aufenthalt in Grosseto vom 25 april bis 1 August 1899. *Dtsch. med. Wochenschr.*, n° 37, 1899, et *Centralbl. f. Bakt.*, (1), XXVI, p. 745, 1899.
73. — R. KOCH. — Zweiter Bericht über die Thätigkeit der Malaria-Expedition. *Deutsch. med. Woch.*, n° 5, p. 88-90, 1900, et *Centralbl. f. Bakt.*, XXVII, p. 622, 1900.
74. — W. KOLLE. — Ueber einen neuen pathogenen Parasiten in Blute der Rinder in Sud-Afrika. *Zeitschr. f. Hyg.*, XXVII, I, p. 45-48, 1899. et *Hyg. Rundschau*, IX, p. 91, 1899.
75. — H. KOSSEL. — Ueber einen malariähnlichen Blutparasiten bei Affen. *Zeitschr. für Hyg.*, XXXII, p. 25-32, 1899; *Hyg. Rundschau*, X, p. 270, 1900, et *Centralbl. f. Bakt.*, XXVII, (1), p. 342, 1900.
76. — A. LABBÉ. — Sporozoa. *Das Thierreich*, 5 Lieferung, Berlin, juillet 1899.

77. — A. LAVERAN. — Contribution à l'étude de *Laverania Danilewskyi*. *C. R. Soc. de biol.*, p. 603, 1899.
78. — A. LAVERAN. — Les Hématozoaires endoglobulaires (*Hæmocytozoa*). *Cinquantenaire de la Soc. de biol. Livre jubilaire*, p. 124, 1899.
79. — A. LAVERAN. — Sur un procédé de coloration des noyaux des Hématozoaires endoglobulaires des Oiseaux. *Soc. de biol.*, p. 249, 1899.
80. — A. LAVERAN. — Rapport sur un travail de M. le Dr RONALD Ross intitulé : Note pour l'histoire du parasite du paludisme en dehors de l'organisme humain. *Bull. acad. méd.*, p. 153, 1899.
81. — A. LAVERAN. — Paludisme et Moustiques, *Janus*, p. 113, 1898 ; p. 169, 1899, et p. 269, 1900.
82. — A. LAVERAN. — Au sujet de la destruction des larves de Moustiques par l'huile et le pétrole. *C. R. Soc. de biol.*, LII, p. 48, 1900.
83. — A. LAVERAN. — Au sujet de l'Hématozoaire endoglobulaire de *Padda oryzivora*. *C. R. Soc. de biol.*, LII, p. 19, 1900.
84. — A. LAVERAN. — Dégénérescence granuleuse des hématies de l'Hippocampe. *C. R. Soc. de biol.*, LII, p. 353, 1900.
85. A. LAVERAN. — Projet d'instruction pour la prophylaxie du paludisme. *Bull. Acad. de méd.*, (3), XLIII, n° 581, 1900.
86. — A. LAVERAN. — Rapport sur l'Hématozoaire du paludisme. *XIII^e Congrès international de Médecine*. Paris, 2-9 août 1900.
87. — A. LAVERAN. — Rapport sur les travaux de la mission organisée par l'Ecole de médecine tropicale de Liverpool, pour l'étude du paludisme à Sierra-Leone et sur une instruction pour la prévention du paludisme. [*Bull. Acad. méd.*, XLIII, p. 408, 1900.
88. — A. LAVERAN. — Sur une cause d'erreur dans l'examen du sang contenant des Microbes et des Hématozoaires endoglobulaires en particulier. *Soc. de biol.*, LII, p. 679, 1900.
89. — A. LAVERAN. — Sur une méthode de coloration des noyaux applicable en particulier à l'étude des Hématozoaires endoglobulaires. *C. R. Soc. de biol.*, 9 juin 1900.
90. — A. LAVERAN. — Sur un *Anopheles* provenant de Madagascar. *C. R. Soc. de biol.*, p. 109, 1900.
91. — E. LAWRIE. — Le Moustique et le parasite de la malaria. *Presse méd.*, I, p. 290, 1899.

92. — E. LAWRIE. — The Laveran body in Birds. *Indian med. Gaz.*, p. 391-394, 1899.
93. — A. LE DANTEC. — *Précis de pathologie exotique*. Paris, 1900.
94. — M. LÖWITZ. — *Die Leukämie als Protozoeninfektion. Untersuchungen zur Aetiologie und Pathologie*. Wiesbaden, in-8, 280 p., 10 pl., 1900.
95. — A. LIBBERTZ. — Ueber Blutparasiten und ihre Übertragung durch blutsaugende Insekten. *Senckenb. naturf. Ges.*, p. 405, 416, 418 ; 1899.
96. — M. LUHE. — Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Zusammenfassende Darstellung, mit besonderer Berücksichtigung der Malaria Parasiten und ihrer nächsten Verwandten. *Centralbl. f. Bakt.*, (1), XXVII, p. 367, 1900.
97. — M. LUHE. — Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. II. Entwicklungszyklus der Malaria Parasiten. *Centralbl. f. Bakt.*, XXVII, p. 436, 1900.
98. — J. MACDONALD. — Mosquitos in relation to malaria. *Brit. med. Journ.*, VI, p. 699, 1899.
99. — P. MANSON. — *Tropical Diseases*, London, Paris, New-York and Melbourne, 2nd édit., 1900.
100. — MARCHIAFAVA and BIGNAMI. — *Malaria*. New-York, 1900.
101. — E. MARCHOUX. — Processus de reproduction sexuée chez les Hématozoaires du genre *Laverania* GRASSI et FELETTI (*Halteridium* LABBÉ). *Soc. de biol.*, p. 499, 1899.
102. — F. MESNIL. — Coccidies et paludisme. — 2^e partie : l'Hématozoaire du paludisme. *Revue gén. des sc.*, X, p. 275, 1899.
103. — F. MESNIL. — Essai sur la classification et l'origine des Sporozoaires. *Cinquantenaire de la Soc. de biol. Livre jubilaire*, 1899.
104. — MOSNY. — Paludisme d'origine parisienne. *Journ. des praticiens*, XIII, p. 509, 1899.
105. — M. NEVEU-LEMAIRE. — L'Hématozoaire du paludisme ; pathologie, étiologie, prophylaxie. *Causeries scientifiques de la Soc. Zool. de France*, n° 4, 1900.
106. — M. NEVEU-LEMAIRE. — Exposé des expériences du Professeur B. GRASSI sur la prophylaxie du paludisme. *Archives de Parasitologie*, III, 1900.

107. — F. P. NICHOLS. — Malaria and the Mosquito. *Brit. med. Journ.*, p. 94, 1900.
108. — NOCHT. — Zur Färbung der Malariaparasiten. *Centralbl. f. Bakt.*, XXV p. 764, 1899.
109. — G. NOÉ. — Contribuzione allo studio dei Culicidi. *Bollettino della Soc. entomol. ital.*, XXXI, p. 235-262, 1899.
110. — G. H. F. NUTTALL. — Die Mosquito-Malaria-Theory. *Centralbl. f. Bakt.*, XXV, n° 5, p. 161-170, 209-216, 243-247, 285-296, 337-346; 1899.
111. — G. H. F. NUTTALL. — Neuere Forschungen über die Rolle der Mosquitos bei der Verbreitung der Malaria *Centralbl. f. Bakt.*, XXV, p. 877-881, 911-983, et XXVI, p. 140-147; 1899.
112. — G. H. F. NUTTALL. — On the role of Insects. *Johns Hopkins Hospital Report*, VIII, Oct. 1st 1899.
113. — G. H. F. NUTTALL. — *On the role of Insects, Arachnids and Myriapods, as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of Man and animals. A critical and historical study.* 1899.
114. — G. H. F. NUTTALL. — Upon the part played by Mosquitoes in the Propagation of malaria. A historical and critical study. *Journ. of trop. med.*, II, p. 198, 1900.
115. — L. PAGLIANI. — Il rimboschimento in rapporto colla malaria. *Revista d'igiene e sanità pubblica*, p. 777, 1898, et *Revue d'hyg.*, XXI, p. 340, 1899.
116. — PLOMB. — *La transmission du paludisme à l'Homme par les Moustiques.* Thèse, Bordeaux, 1899.
117. — A. POLI. — Le febbri malariche e le Zanzare. *Giorn. di agricoltura della domenica*. An. IX, n° 44, p. 372, 1809, et *Centralbl. f. Bakt.*, (1), XXVII, p. 342, 1900.
118. — J. PRESTON MAXWELL. — Phagocytosis in Malarial Fever (Quartan). *Journ. of tropic. med.*, II, p. 90, 1899.
119. — R. ROSS. — An outbreak of fever attributed to Mosquitos. *Brit. med. Journ.*, II, p. 208. 1899, et *Revue d'hyg.*, XXI, p. 926, 1899.
120. — R. ROSS. — Du rôle des Moustiques dans le paludisme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 136-144, 1899.
121. — R. ROSS. — Infection of Birds with *Proteosoma* by the bites of Mosquitos. *Ind. med. Gaz.*, n° 1, p. 1-3, 1899.

122. — R. ROSS. — Infection of Birds by Mosquitos. *Brit. med. Journ.*, p. 432, 1899.
123. — R. ROSS. — The extirpation of the Mosquito. *Brit. med. Journ.*, VI, p. 314, 1899.
124. — R. ROSS. — The possibility of extirpating malaria from certain localities by a new method. *Brit. med. Journ.*, II, 1899.
125. — R. ROSS. — Colonel LAWRIE on malaria. *Brit. med. Journ.*, p. 171, 1900.
126. — R. ROSS. — Malaria parasites in dew. *Brit. med. Journ.*, p. 1320, 1900.
127. — R. ROSS. — Malaria and Mosquitoes. *Liverpool School of Tropical Medicine*, March 2nd 1900.
128. — R. ROSS. — Malaria et Moustiques. *Revue scientifique*, I, p. 769, 1900.
129. — R. ROSS. — Malarial fever. *Medical Annual*, 1900.
130. — R. ROSS. — The extermination of *Anopheles* : some more suggestions. *Brit. med. Journ.*, p. 107, 1900.
131. — R. ROSS, H. E. ANNETT and E. E. AUSTEN. — *Report of the malaria expedition of the Liverpool School of tropical medicine and medical parasitology*, 58 p. avec 7 pl., 1899.
132. — J. SABRAZÈS et L. MURATET. — Hématozoaires endoglobulaires de l'Hippocampe. *C. R. Soc. de biol.*, III, p. 320, 1900.
133. — J. SABRAZÈS et L. MURATET. — Corpuscules mobiles endoglobulaires de l'Hippocampe. *C. R. Soc. de biol.*, LII, p. 363, 1900.
134. — J. SABRAZÈS et L. MURATET. — Granulations mobiles dans les globules rouges de certains Poissons. *C. R. Soc. de biol.*, LII, p. 445, 1900.
135. — SALANOUÉ-IPIN. — Le paludisme et les Moustiques. *Arch. de méd. nav.*, XLVII, p. 5, 1900.
136. — L. W. SAMBON and G. C. LOW. — On the resting position of *Anopheles*. *Brit. med. Journ.*, p. 1158, October 20 1900.
137. — SAMWAYS. — The extirpation of the Mosquitos. *Brit. med. Journ.*, II, p. 119, 1899, et *Revue d'hyg.*, XXI, p. 927, 1899.
138. — F. SCHAUDINN. — Ueber den generationswechsel der Coccidien und die neuere Malariaforschung. *Sitzgsber. Ges. Nat. Fr.*, Berlin, p. 159-178, 1899.
139. — SCHÜFFNER. — Beitrag zur Kenntniss der Malaria. *Deutsch.*

- Arch. f. klin. Med.*, LXIV, p. 428, 1899, et *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.*, III, p. 332, 1899.
140. — C. SCHWALBE. — *Beiträge zur Malariafrage*. — *Die Malaria und die Mosquitos*. Berlin, in-8, 49 p., 1899.
141. — H. STRACHAN. — Notes from Lagos, West Africa. — Note VII. Malaria and *Anopheles* in Lagos. *Journ. of trop. med.*, II, p. 113, 1899.
142. — W. S. THAYER. — *Lectures on the Malarial fevers*. London, 1899.
143. — G. THIN. — The etiology of malarial fever. *Brit. med. Journ.*, VI, p. 349, 1899, et *Journ. of trop. med.*, II, p. 4, 1899.
144. — G. THIN. — A note on Species of *Anopheles* found amongst Mosquitos sent from Shanghai and Java. *Brit. med. Journ.*, p. 307, 1900.
145. — VON TUNZELMANN. — Blood parasites in non-malarial fevers. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 1900, et *Brit. med. Journ.*, p. 49, 1900.
146. — TÜRK. — Sur l'Hématozoaire de la leucémie myélémique. *Sem. méd.*, p. 150, 1900.
147. — L. VAILLANT. — Un moyen prophylactique contre la malaria. *Sem. méd.*, p. 288, 1899.
148. — E. VALLIN. — La prophylaxie de la malaria par la destruction des Moustiques. *Revue d'hyg.*, XXI, p. 896, 1899.
149. — WILLIAM und DOBB. — Moskiten und Malaria. *Janus*, p. 406, 1899.
150. — F. K. WILSON. — The conditions favouring exflagellation of the Malaria parasite. *Journ. of trop. med.*, n° 4, p. 89-90, 1899.
151. — J. H. WRIGHT and L. S. BROWN. — Photographs of malarial parasites. *Jour. of the Boston Soc. of med. sc.*, p. 40, 1899, et *Centralbl. f. Bakt.*, XXVII, p. 635, 1900.
152. — H. ZIEMANN. — Etude sur les parasites de la malaria. *Progrès méd.*, p. 76, 1899.
153. — H. ZIEMANN. — Sur la transmission de la malaria par les Moustiques et les formes flagellées des Hématozoaires. *Presse méd.*, 1899, II, 30.
154. — H. ZIEMANN. — Rapports des Moustiques et des parasites de la malaria au Cameroun. *Bull. méd.*, p. 616, 1900.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
-------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Depuis l'antiquité jusqu'à la découverte de Laveran.....	11
Idées des anciens sur l'agent du paludisme.....	11
Opinions diverses jusqu'à l'apparition de la théorie bactérienne.	11
Théorie bactérienne.....	15
CHAPITRE II. — Depuis la découverte de Laveran jusqu'à l'époque actuelle.....	17
Découverte de l'Hématozoaire du paludisme.....	17
L'Hématozoaire est d'abord confondu avec les globules du sang altérés.....	20
Confirmation de la découverte de Laveran; l'Hématozoaire est retrouvé dans tous les pays palustres.....	24
Pluralité des espèces d'Hématozoaires du paludisme.....	27
Place des Hématozoaires du paludisme dans la classification; leurs rapports avec les parasites endoglobulaires du sang des autres Vertébrés.....	33
Structure intime des Hématozoaires.....	38
Essais de culture des parasites; inoculations expérimentales..	39
Vie des Hématozoaires dans le monde extérieur; leur évolution hors du corps de l'Homme; rôle des Moustiques.....	42

DEUXIÈME PARTIE

CONNAISSANCES ACTUELLES

CHAPITRE PREMIER. — Description des Hématozoaires du paludisme.....	51
Technique.....	51

1 ^o <i>Examen des parasites vivants</i>	51
2 ^o <i>Fixation et coloration</i>	52
Morphologie.....	56
<i>Plasmodium malariae</i>	56
<i>Plasmodium vivax</i>	58
<i>Laverania malariae</i>	60
Physiologie.....	64
Structure histologique.....	65
CHAPITRE II. — Evolution des Hématozoaires du paludisme	71
Schizogonie.....	71
Sporogonie.....	72
1 ^o <i>Technique; examen des Moustiques</i>	72
2 ^o <i>Evolution des parasites chez les Moustiques</i>	77
Moustiques qui propagent le paludisme.....	84
CHAPITRE III. — Classification des Hémospories; place occupée par les Hématozoaires du paludisme	95
Hémospories.....	96
Gymnospories.....	99
CHAPITRE IV. — Rôle pathogène des Hématozoaires du paludisme	109
Définition du paludisme.....	109
Inoculation.....	110
Période d'incubation.....	111
Infection simple.....	112
Infection double ou triple.....	112
Infection mixte.....	115
Pigmentation des organes; anémie et cachexie palustres.....	115
Immunité, rechutes, récidives.....	116
Paludisme congénital.....	117
Paludisme chez les animaux.....	119

TROISIÈME PARTIE

APPLICATION DES DÉCOUVERTES RÉCENTES A LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

Prophylaxie générale.....	121
Prophylaxie individuelle.....	124
CONCLUSIONS.....	130
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	132

